



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

**SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT SENDROMLU
KEDİLERDE PROKALSİTONİN, SERUM AMİLOİD A,
TROMBOMODULİN VE D-DİMER'İN TANISAL ÖNEMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Mehmet TEMİZ

DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KARACA**

BURDUR-2023

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

**SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT SENDROMLU
KEDİLERDE PROKALSİTONİN, SERUM AMİLOİD A,
TROMBOMODULİN VE D-DİMER'İN TANISAL ÖNEMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Mehmet TEMİZ

DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehmet KARACA

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Mehmet KARACA'ya, yine bu süreç boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak tez çalışmamın bütün aşamalarında yardımını benden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN, Prof. Dr. Hasan Altan AKKAN, Prof. Dr. Nuri MAMAK ve Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ'a tez çalışmamda klinik uygulamaların ve analizlerin yürütülmesinde bana tam destek veren, her evresinde yanımda olan, araştırmamı yürüttüğüm süreçte yardımlarını gördüğüm çok kıymetli çalışma arkadaşım Veteriner Hekim Nazlı AKDENİZ'e, ELISA kitlerini tedarik eden ve laboratuvar hizmeti veren Makrosel Groub'a, mesleğimde yetişmemi sağlayan ve bu günlere gelmeme katkı yapan bütün hocalarıma, çalışmalarımın yoğun geçtiği bu süreçte bana sabır gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Ferda TEMİZ'e, dünyaya gelerek hayatımı değiştiren ve tarif edemeyeceğim mutluluğu yaşatan kızım Eliz TEMİZ'e, yaşamım boyunca benimle olduğunu hissettiren ve hedeflerimin son noktasına kadar gitmem için bana maddi manevi desteklerini esirgemeyerek nice zorluk çeken sevgili babam Mesut TEMİZ, annem Lale TEMİZ, kardeşlerim Servet TEMİZ ve Seçil TEMİZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tanımlar	7
2.2. Sepsisin Patofizyolojisi	10
2.3. Sepsiste Tanıya Yaklaşım	14
2.4. Sepsiste Tedaviye Yaklaşım	17
2.5. Prokalsitonin	24
2.6. Serum Amiloid A	32
2.7. Trombomodulin	35
2.8. D-Dimer	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Gereç	42
3.1.1. Hayvan Materyali	42
3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması	42
3.1.3. Klinik Muayene	42
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Hematolojik Analizler	44
3.2.2. Biyokimyasal Analizler	44
3.2.3. Biyobelirteçlerin Analizleri	44
3.2.4. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
4.1. Klinik Bulgular	46
4.2. Hematolojik Bulgular	49
4.3. Biyokimyasal Bulgular	51
4.4. Biyobelirteç Bulguları	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** Biyobelirteçlerin SIRS tanısındaki potansiyel güçlerinin ROC eğrisi **55**
Şekil 4.2. Biyobelirteçlerin mortalite tahminindeki potansiyel güçlerinin ROC eğrisi **57**



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Köpek ve kedilerde SIRS kriterleri	7
Tablo 2.2.	İnsanlarda sıralı organ yetmezliği değerdendirmesi (SOFA) skoru	9
Tablo 2.3.	İnsanlarda hızlı sıralı organ yetmezliği değerdendirmesi (qSOFA)	9
Tablo 4.1.	SIRS grubu kedilerin yaş, cinsiyet ve ırk dağılımları	47
Tablo 4.2.	SIRS grubu kedilerde etkilenen organ ve sistemler	47
Tablo 4.3.	SIRS grubu kedilerin klinik skor değerdleri	47
Tablo 4.4.	SIRS grubu kedilerde tespit edilen viral enfeksiyonların dağılımı	47
Tablo 4.5.	Ölen ve yaşayan grubu kedilerin klinik skor bulgularının karşılaştırılması	48
Tablo 4.6.	Kontrol ve SIRS grubu kedilerin vital bulgularının karşılaştırılması	48
Tablo 4.7.	Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin vital bulgularının karşılaştırılması	49
Tablo 4.8.	Kontrol ve SIRS grubu kedilerin hemogram bulgularının karşılaştırılması	50
Tablo 4.9.	Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin hemogram bulgularının karşılaştırılması	51
Tablo 4.10.	Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyokimya bulgularının karşılaştırılması	52
Tablo 4.11.	Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin biyokimya bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 4.12.	Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 4.13.	Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması	54
Tablo 4.14.	SIRS tanısında biyobelirteçlerin AUC, sensitivite, spesifite ve kesim değerdleri	55
Tablo 4.15.	Mortalite tahmininde biyobelirteçlerin AUC, sensitivite, spesifite ve kesim değerdleri	57
Tablo 4.16.	SIRS grubu kedilerde biyobelirteç düzeyleri ve klinik skorların kolerasyonları	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

AGP	Alfa Asit Glikoprotein
ALB	Albumin
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CREAT	Kreatin
DIC	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DM	D-Dimer
EOS	Eozinofil
FDP	Fibrin Parçalanma Ürünü
FeLV	Kedi Lösemi Virus
FIP	Kedilerin Bulaşıcı Peritonitisi
FIV	Kedi İmmun Yetmezlik Virüsü
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
kDa	Kilo Dalton
KPDZ	Kapıllar Dolum Zamanı
LPS	Lipopolisakkarit
LYM	Lenfosit
MAP	Ortalama Arteriyel Basınç
MCH	Ortalama Eritrosit İçi Hemoglobin
MCHC	Ortalama Eritrosit İçi Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MODS	Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu
MON	Monosit
NEU	Nötrofil
PCT	Prokalsitonin
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PHOS	Fosfor
PLCT	Platokrit
PLT	Trombosit
RBC	Eritrosit
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
SAA	Serum Amiloid A
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SpO₂	Pulse Oksimetre
TBIL	Total Bilirubin
TLR-2	Toll Benzeri Reseptör 2
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör 4
TM	Trombomodulin
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TP	Total Protein
WBC	Total Lökosit

ÖZET

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromlu Kedilerde Prokalsitonin, Serum Amiloid A, Trombomodulin ve D-Dimer'in Tanısal Öneminin Araştırılması

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); mikroorganizma ile kontamine veya kontamine olmayan nedenlerden dolayı canlının hematolojik ve immünolojik yönden verdiği yanıtlar bütünü olarak ifade edilir. Bu çalışma sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu kedilerde Prokalsitonin (PCT), Serum Amiloid A (SAA), Trombomodulin (TM) ve D-Dimer (DM) serum düzeylerinin SIRS ve sepsisin tanısındaki önemini ve mortalite ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı. Çalışmada toplam 70 adet kedi kullanıldı. SIRS ve qSOFA kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen kediler SIRS (n: 50) grubunu ve sağlıklı olduğu tespit edilen kediler kontrol (n: 20) grubunu oluşturdu. SIRS'li kediler kendi içinde ayrıca ölen ve yaşayan kediler olarak gruplandırıldı. PCT, SAA, TM ve DM analizleri kedi spesifik ticari ELİSA kitleri kullanılarak ölçüldü. SIRS'li kedilerde serum PCT ($p<0,01$), SAA ($p<0,01$), TM ($p<0,01$) ve DM ($p<0,01$) düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Ek olarak PCT ($p<0,01$), SAA ($p<0,01$), TM ($p<0,01$) ve DM ($p<0,01$) değerleri ölen kedi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli ve yüksek düzeyde belirlendi. ROC eğrisi analizinde SAA, TM ve DM ile kıyaslandığında SIRS grubunu belirlemede PCT'nin en yüksek ayırt edici potansiyele (AUC 0,94) sahip olduğu saptandı. PCT, SAA ve TM ile karşılaştırıldığında ölümü tahmin etmede DM'nin en yüksek potansiyele (AUC 0.86) sahip olduğu tespit edildi. Sonuç olarak PCT, SAA, TM ve DM düzeylerinin SIRS'li kedilerde diagnostik amaç ile kullanılabileceği kanısına varıldı. Konu hakkında daha çok sayıda hayvanda ileri düzey yeni çalışmalar yapılması gerektiği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: D-Dimer, Kedi, Prokalsitonin, Sepsis, Serum Amiloid A, SIRS, Trombomodulin.

ABSTRACT

Investigation of the Diagnostic Importance of Procalcitonin, Serum Amyloid A, Thrombomodulin, and D-Dimer in Cats with Systemic Inflammatory Response Syndrome

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS); It is expressed as the whole of the hematological and immunological responses of the living thing due to reasons that are contaminated or not contaminated with the microorganism. This study was conducted to reveal the importance of serum levels of Procalcitonin (PCT), Serum Amyloid A (SAA), Thrombomodulin (TM) and D-Dimer (DM) in the diagnosis of SIRS and sepsis and their relationship with mortality in cats with systemic inflammatory response syndrome. A total of 70 cats were used in the study according to SIRS and qSOFA criteria. Cats were divided into two groups as SIRS (n:50) and healthy control (n:20). Cats with SIRS were also grouped as dead and living cats. PCT, SAA, TM and DM analyzes were measured in an autoanalyzer with cat specific ELISA test. Serum PCT ($p<0.01$), SAA ($p<0.01$), TM ($p<0.01$) and DM ($p<0.01$) levels were found to be significantly higher in cats with SIRS compared to the control group. . In addition, PCT ($p<0.01$), SAA ($p<0.01$), TM ($p<0.01$), DM ($p<0.01$) values were statistically significant and high in the deceased cat group compared to the control group. determined. ROC curve analysis revealed that PCT had the highest discriminative potential (AUC 0.94) in identifying the SIRS group when compared with SAA, TM, and DM. Compared with PCT, SAA, TM, DM was found to have the highest potential to predict death (AUC 0.86). As a result, it was concluded that PCT, SAA, TM and DM levels can be used for diagnostic purposes in cats with SIRS. It was evaluated that advanced studies on the subject in more animals should be done. Keywords: Cat, SIRS, Sepsis, Procalcitonin, Serum Amyloid A, Thrombomodulin, D-Dimer.

Keywords: D-Dimer, Cat, Procalcitonin, Sepsis, Serum Amyloid A, SIRS, Thrombomodulin.

1. GİRİŞ

Sepsis, modern antibiyotik ve resüsitasyon tedavilerinin kullanılmasına rağmen kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir (Kaukonen ve ark., 2014). Erken tanı ve destekleyici bakımdaki gelişmeler nedeniyle sepsiste sonuçlar genel olarak iyileşmiştir, ancak ölüm oranları hala kabul edilemeyecek kadar yüksek olmaya devam etmektedir (Hartman ve ark., 2013). İleri invaziv tedavi teknikleri, antimikrobiyal maddelerin yaygın kullanımı, dirençli bakteriyel enfeksiyon insidansının artması, artan yaşlılık ve bağışıklığın baskılanması gibi nedenlerle sepsisin insanlardaki insidansı artmaktadır (Martin, 2012). Küresel sepsis yüküne ilişkin yakın tarihli yapılan bir çalışmada dünya çapında 48,9 milyon sepsis vakasının teşhis edildiği ve 11 milyon kişinin öldüğü belirlenmiştir (Rudd ve ark., 2017). İnsanlarda şiddetli sepsis görülme sıklığı yüksektir ve her yıl dört hastadan biri (yaklaşık 215,000 kişi) yaşamını yitirmektedir (Angus ve ark., 2001; Li ve ark., 2011).

Veteriner Hekimlikte, sepsis küçük hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Veteriner hekimlikte, sepsisin insidansı ve yükü ile ilgili bilgiler yetersiz olmakla birlikte güncel değildir. İnsan tıbbında olduğu gibi, veteriner tıpta da hastanede yatan köpek ve kedilerde sepsis büyük olasılıkla önemli bir ölüm nedenidir. Mevcut veriler mortalitenin %50'ye ulaşabileceğini göstermektedir (Laforcade ve ark., 2003). Veteriner hekimlikte sepsis ile ilişkili mortalite oranları 20% ile 68% arasında değişmektedir (Greenfield ve Walshaw, 1987; Hauptman ve ark., 1997; King, 1994; Laforcade ve ark., 2003; Parsons ve ark., 2009; Wan ve ark., 2006). Sepsisli kedilerde ölüm oranları %40 olarak belgelenmiştir (Troia ve ark., 2019). Kedilerde sepsis, uzun süreli hastanede yatış ve ciddi morbidite oranları ile ilişkilidir. Kedilerde sepsis görülme oranı %1-5 ve hayatta kalma oranı %10-25 olarak belirlenmiştir. Köpeklerde ise sepsis görülme oranı %6-10 ve hayatta kalma oranı %25-50'dir (Babyak ve Sharp, 2016; Costello, 2004). Kedi ve köpeklerde karşılaşılan sepsis vakalarında nedenlerin özellikle peritonitis ve sindirim sistemi enfeksiyonları olduğu belirlenmiştir (Otto, 2007).

Sepsis tanısı ve tanımı, bu hastalık sürecinin heterojenliği nedeniyle kritik bir problemdir. 1991'deki konsensüs konferansı (Sepsis-1), enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) sepsis olarak adlandırılacağına dair ilk tanımları geliştirilmiştir (Bone ve ark., 1991). Sepsis ve septik şok tanımları, organ hasarı için eşik değerleri içerecek şekilde 2001 yılındaki konsensüs'te (Sepsis-2) revize edilmiştir (Levy ve ark., 2003). 2016'nın başlarında, sepsis ve septik şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3) bildirilmiştir (Singer ve ark., 2018). Sepsis ve septik şokun yeni tanımları önemli ölçüde değişmiş ve ağır sepsis kavramının yanı sıra sepsis tanısı için sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinin kullanılması (Castro, 2017; Singer ve ark., 2016) kaldırılmıştır. Sepsis artık enfeksiyona karşı düzensiz bir konak tepkisinin neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sepsis-3, organ disfonksiyonunu Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesinde (SOFA) iki puanlık akut bir artış olarak tanımlamaktadır. Bununla birlikte Sepsis-3, yoğun bakım üniteleri dışında enfeksiyon şüphesi olan ve sepsis geliştirmesi muhtemel hastaları belirlemek için Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (qSOFA) adı verilen, hasta başında uygulanabilen yeni bir skor sistemi tanıtmıştır (Singer ve ark., 2018). Bu değişikliklere rağmen veteriner hekimlikte sepsisin tanımlanması için halen güncel bir skor sistemi bulunmamaktadır.

Sepsis, günümüzde veteriner hekimlikte enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan ve sistemik inflamasyon ile birlikte eşzamanlı bir enfeksiyonun ayırt edici özelliklerini belgeleyerek teşhis edilen klinik bir sendromdur (Castro, 2017; Troia ve ark., 2018). Kediler için insan ve köpeklerdeki tanımlardan yola çıkılarak SIRS kriterleri belirlenmiştir (Brady ve ark., 2000). Yaygın olarak kullanılan SIRS kriterleri sepsisin önemli bir bileşeni olarak tanımlansada, enfeksiyon yokluğunda ortaya çıkabilir ve sepsis ile benzer bir klinik seyir izleyebilir. Sepsis tanısı için duyarlıdır (de Laforcade ve ark., 2003) ancak özgüllüğü yoktur ve sınırlı prognostik faydası vardır (Okano ve ark., 2002). SIRS kriterlerinin köpeklerdeki sensitivitesi %97 ve spesifitesinin %64 olduğu tespit edilmiştir (Hauptman ve ark., 1997).

Sepsis ile ilgili geniş çapta yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalara rağmen, teşhisi klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Kan kültürü bakteriyel sepsisin teşhisinde altın standart yöntem olsa da, bakterinin izole edilmesi ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi zaman almaktadır. Vücut sıcaklığı ve lökosit sayımı gibi geleneksel enfeksiyon belirteçleri spesifik olmayabilir. Ayrıca klinik sepsiste özellikle profilaktik ve ampirik antibiyotik kullanımı kan kültürü sonuçlarını etkilemektedir (Puttaswamy ve ark., 2018). Sepsisin başlaması, dokularda çeşitli moleküllerin rol oynadığı birçok farklı biyokimyasal ve immünolojik yolu aktive eder. Biyobelirteçler olarak bilinen bu tür moleküllerin konsantrasyonunun saptanması ve ölçülmesi, sepsis şüphesi söz konusu olduğunda klinisyenler için önemli bir tanı aracı olabilir. Bununla birlikte biyobelirteçler, hastaların sonucunu tahmin edebilir ve tedaviye yanıtı izlemede rol oynayabilir. Erken evrelerde kritik hastalarda sepsisin bulaşıcı olmayan durumlardan ayırt edilmesi zor olabilir. Bununla birlikte sepsis olan ve olmayan hastalarda tanı, tedavi ve sonuçlar büyük ölçüde farklılık gösterir (Vincent, 2016). Biyobelirteçler sepsisin varlığını, yokluğunu veya ciddiyetini gösterebilir ve sepsisin komplikasyonlarını öngörebilirler. Buna ek olarak antibiyotik tedavisine rehberlik etmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede, iyileşmede ve prognozun belirlenmesinde önemli rolleri vardır (Puttaswamy ve ark., 2018).

Kedilerde bakteriyel enfeksiyonlar yaygın olarak görülmektedir (Greene, 2013). Sıklıkla teşhis edilen bakteriyel hastalıklar arasında sinüzit, konjonktivitis, kolanjit, piyotoraks, deri altı apsesi, gastroenteritis ve sistitis bulunur. Enfeksiyonun ciddiyetine ve konak savunmasına bağlı olarak, lokal bir bakteriyel enfeksiyon önemli ölçüde yüksek mortalite ile sonuçlanan SIRS, sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) gibi hayatı tehdit eden durumlara ilerleyebilir (Babyak ve Sharp 2016; Brady ve ark., 2000). Bu tür yıkıcı durumlardaki kediler, köpeklerden farklı olarak spesifik olmayan klinik özellikler gösterme eğiliminde olduğu için bu koşulları teşhis etmek zordur ve bunları teşhis etmeye yönelik araçlar sınırlıdır (Brady ve ark., 2000; Greiner ve ark., 2008). Bu nedenle kedilerde, hasta başında hızlı bir şekilde ölçülebilen, sepsisin şiddeti, gelişim süreci ve prognozunun doğru bir şekilde belirlenmesini sağlayacak, klinik uygulanabilirliği arttıracak, kısa zamanda yol gösteren yeni biyobelirteçlerin

araştırılmasına ihtiyaç vardır. İdeal bir biyobelirtecini tespit edilmesi sepsisli kedilerde gelişen birçok klinik ve patofizyolojik durumu daha anlaşılabilir hale getirecektir.

Kalsitoninin prohormonu olan prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde yardımcı olmak için oldukça hassas bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Öncelikle tiroid bezi C hücreleri tarafından ve daha az ölçüde akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi diğer organların nöroendokrin dokusu tarafından sentezlenir ve kandaki normal PCT seviyeleri çok düşüktür. Bununla birlikte, inflamatuvar sitokinler ve özellikle bakteriyel endotoksinler üretimi uyarılabilir ve kanda yüksek miktarda PCT salınmasına neden olur. Bu durum PCT'nin şiddetli inflamasyon, enfeksiyon ve sepsis için bir biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır. PCT seviyesi ne kadar yüksekse, sistemik enfeksiyon olasılığı o kadar yükselmektedir (Assicot ve ark., 1993; Sartelli ve ark., 2021).

Evcil hayvanlarda PCT'nin çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ve sepsis ile ilişkisi araştırılmıştır (Bonelli ve ark., 2015; Brkljačić ve ark., 2014; Floras ve ark., 2014; Goggs ve ark., 2018). Bakteriyel enfeksiyonu olan kedilerde serum PCT seviyelerinin, sağlıklı kedilerden (Chove ark., 2021) ve viral enfeksiyonu olan kedilerden önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Serum PCT seviyelerinin ve PCT mRNA ekspresyonunun, kedilerde bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek için klinik biyobelirteçler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Matur ve ark., 2021).

Majör bir kedi akut faz proteini (APP) olan serum amiloid A'nın (SAA), inflamasyon sırasında erken dönemde ve doku hasarı durumlarında arttığı rapor edilmiştir (Kajikawa ve ark., 1999; Kann ve ark., 2018; Sasaki ve ark., 2003). Biyolojik rolü hala belirsiz olsa da, SAA'nın immüno modülatör aktivitelere ve koruyucu özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir (Paltrinieri S, 2008; Sasaki K ve ark., 2003). SAA'nın çeşitli hastalıklarda kedilerde önemli bir prognostik biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Tamamoto ve ark., 2013). SAA konsantrasyonunun, SIRS'lı kedilerde arttığı belirlenmiş ve bu türde sistemik inflamasyonu saptama potansiyelinin olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte sepsis grubuna ait kedilerde

önemli ölçüde daha yüksek SAA değerleri tespit edilmiş ancak septik kedileri orta seviyede ayırt edebildiği belirlenmiştir (Troia ve ark., 2017).

Trombomodulin (TM), endotel hücreleri tarafından üretilen ve trombine bağlanarak protein C'yi aktif formuna dönüştüren bir antikoagülan proteindir (Huang, 2019). TM, önemli bir anti-inflamatuvar, antikoagülan ve antifibrinolitik role sahiptir (Conway, 2011). Ağırlıklı olarak endotelde eksprese edilen TM, pıhtılaşma sistemini düzenleyerek vasküler homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynar (Kanaoka ve ark., 2020). Hemostaz, tromboz, inflamasyon, kanser ve embriyogenez dahil olmak üzere çeşitli önemli biyolojik süreçlere katılır (Kim ve ark., 2016). Sepsisin ciddi ve çoğunlukla ölümcül komplikasyonlarının temelinde endotel bütünlüğündeki değişiklikler yatmaktadır (Mihajlovic ve ark., 2012). Bununla birlikte, inflamasyonun sepsiste pıhtılaşmanın aktivasyonuna yol açması ve aynı zamanda pıhtılaşmanın da inflamatuvar aktiviteyi yüksek oranda etkilemesi çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) gibi komplikasyonların gelişmesine yol açar (Levi ve ark., 2005). İnflamasyon ve pıhtılaşma sistemleri arasındaki bu kapsamlı ilişkiler, organ disfonksiyonu ve bunun sonucunda ölümün meydana gelmesinde önemli bir faktördür (Esmon, 2005).

Endotel disfonksiyonu sepsis patogeneğinde önemli bir rol oynadığı için bazı çalışmalar sepsisin şiddeti ve mortalitenin bir belirteci olarak serum TM araştırmaya odaklanmıştır (Iba ve ark., 1995; Lin ve ark., 2008; Mihajlovic ve ark., 2015). Akut respiratuvar distres sendromu (Orwoll ve ark., 2015; Sapru ve ark., 2015), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) (Asakura ve ark., 1991) ve sepsisin neden olduğu organ disfonksiyonu (Iba ve ark., 1995; Lin ve ark., 2008; Mihajlovic ve ark., 2015) gibi endotel hasarı ile ilişkili hastalıklarda serum TM yükselmektedir. Pediatrik sepsiste serum TM düzeyinin SIRS, sepsis ve ağır sepsiste yüksekliği tespit edilmiştir. Bununla birlikte ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek TM değerleri belirlenmiştir. Serum TM, pediatrik sepsis için umut verici bir belirteç ve pediatrik erken sepsis tanısında oldukça değerli olduğu ileri sürülmüştür (Khattab ve ark., 2020). Sepsisli buzağılarda TM serum konsantrasyonlarının yükseldiği belirlenmiştir (Aygün ve ark., 2018).

D-dimer, pıhtılaşmadan sonra kanda fibrinoliz sonucu meydana gelen ve fibrinolizin bir ürünü olan küçük bir protein molekülüdür. Çapraz olarak birbirine bağlanan fibrin proteinin iki D molekülünü içerdiği için bu şekilde adlandırılmıştır. D-dimerler, pıhtılaşmanın olduğu durumlar dışında, kan plazmasında normal olarak bulunmaz. D-dimer testi, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) veya DIC şüphesi olduğunda klinik olarak kullanılmaktadır (Al-Marsomy ve ark., 2021). D-dimer konsantrasyonlarının sepsisli kedilerde (Klainbart ve ark., 2017) ve köpeklerde (Ok ve ark., 2015) yükseldiği bildirilmektedir.

Bu çalışmada PCT, SAA, TM ve DM'nin biyobelirteç olarak sepsis şüpheli kedilerde tanısal önemi ve potansiyel uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Veteriner hekimlikte kullanılan SIRS ve sepsis ile ilgili güncel tanımlar, ilk olarak insan tıbbındaki yayınlardan türetilmiştir (Bone ve ark., 1992; Levy ve ark., 2003). Yakın zamanda sepsis ve septik şokun revize edilmiş tanımları insan tıbbında tanıtılmıştır (Singer ve ark., 2016), kullanılan mevcut veteriner hekimlik tanımlarının nihayetinde yeniden ele alınması muhtemeldir. SIRS, yaşamsal parametreler ve beyaz kan hücresi sayısındaki anormallikler temelinde yapılan klinik bir tanıdır ve bununla ilgili belirli kriterler yayınlanmıştır (Brady ve ark., 2000; Declue ve ark., 2011; Hauptman ve ark., 1997; Laforcade ve ark., 2003; Okano ve ark., 2002). Fakat veteriner hekimlikte fikir birliği yoktur. SIRS kriterleri türler ve yayınlar arasında değişiklik göstermektedir. Temel olarak dört SIRS kriterinden ikisinin (köpek) veya üçünün (kedi) sağlanması durumunda SIRS varlığı kabul edilir. Bu kriterler; anormal vücut sıcaklığı, anormal kalp frekansı, anormal solunum frekansı ve lökositlerdeki anormal değişikliklerdir.

Tablo 2.1.Köpek ve kedilerde SIRS kriterleri (Sharp, 2019)

Kriter	Köpek (2/4)	Kedi (3/4)
Temperatür (°C)	<37,8 >39,4	<37,8 >39,7
Kalp atış hızı (atım/dk)	>140	≤140 ≥225
Solunum sayısı (nefes/dk)	>20	≥40
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$) veya % band nötrofil	<6 >16, >3%	<5 >19, ≥%5

SIRS ve sepsisli hasta kedilerin köpeklere kıyasla daha hipotermik ve bradikardik olmaları olasıdır (Brady ve ark., 2000). SIRS kriterlerinin temel amacı, sistemik olarak hasta olan ve hızlı bir şekilde müdahale gerektiren hastaları belirlemektir. Bu parametreler için kesin sınırlar, hastanın signalamenti, öyküsü ve fiziki muayene bulguları ışığında yapılan genel değerlendirmeden daha az önemlidir.

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsis tanısı, enfeksiyonun tanımlanmasını ve SIRS kriterlerinin varlığını gerektirir. Şiddetli sepsis, dokulara perfüzyonun azaldığı ve/veya organ disfonksiyonunun meydana geldiği sepsisi ifade eder. Veteriner hekimlikte organ fonksiyon bozukluklarını gösteren kriterler ile ilgili fikir birliği olmamasına rağmen, farklı yazarlar tarafından çeşitli parametreler önerilmiştir (Ateca ve ark., 2014; Bone ve ark., 1992; Kenney ve ark., 2010). Septik şokun intravasküler hacimin arttırılmasına yönelik tedaviye yanıt vermeyen persistan arteriyel hipotansiyonlu hastalarda meydana geldiği ve bu hastaların vazopressör bağımlı olduğu belirtilmektedir. MODS, SIRS veya sepsisli hastalarda iki veya daha fazla disfonksiyonel organın varlığı olarak tanımlanır (Ateca ve ark., 2014; Bone ve ark., 1992; Kenney ve ark., 2010).

Sepsis-3 tanımlarında, sepsisteki patolojik süreçte inflamasyona gereğinden fazla odaklanmayı gidermek ve diğer nedenlerin yanı sıra sepsisten, şiddetli sepsise ve septik şoka kadar sürekliliği takip eden yanıtıcı modelden uzaklaşmak için değişiklikler yapılmıştır (Singer ve ark., 2016). Yeni konsensüste, sepsisi enfeksiyona karşı regülasyonsuz bir konakçı tepkisinin neden olduğu, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sepsis-3 ayrıca vücudun bir enfeksiyona karşı gösterdiği tepkinin kendi doku ve organlarına hasar verdiğinde ortaya çıkan hayatı tehdit edici bir durum olarak ifade edilen bir diğer sepsis tanımını da içerir. Yeni tanımda, organ disfonksiyonu, enfeksiyon sonucu SOFA skoru ≥ 2 puandaki herhangi bir akut değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin, ölüm oranını önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesidir. Yeni tanımlara göre septik şok, yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen serum laktat seviyesinin $>2\text{mmol/L}$ (18mg/dL) olduğu, ortalama arter basıncının $\geq 65\text{mmHg}$ seviyesinde sürdürülmesini ve vazopressör tedavisi gerektiren kalıcı hipotansiyonun olduğu sepsis olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, hastaneye yatırılan hastalar, anormal bir Glasgow Koma Skala Skoru, artan solunum hızı ve düşük kan basıncından oluşan hızlı bir SOFA (qSOFA) skoru kullanılarak sepsis açısından taranabilir.

Tablo 2.2. İnsanlarda sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi (SOFA) skoru (Singer ve ark., 2016).

	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ oranı	≥400	<400	<300	<200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Trombosit (×10³/μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Kardiyovasküler	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 ya da dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin 5.1–15 ya da epinefrin ≤0,1 ya da norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 ya da epinefrin >0,1 ya da norepinefrin >0.1
Glasgow Koma Skalası	15	13–14	10–12	6–9	<6
Kreatin (mg/dl) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

Her parametreye 0-4 arasında bir puan verilir, böylece toplam puan 0 ile 24 arasında değişebilir.

Tablo 2.3. İnsanlarda hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi (qSOFA) (Singer ve ark., 2016).

Kriter	Puan
Solunum sayısı ≥22/min	1
Mental durumda değişiklik	1
Sistolik kan basıncı ≤100 mmHg	1

Her parametre için eşik değer karşılanırsa hastaya 1 puan verilir, böylece toplam puan 0-3 puan arasında değişebilir. ≥2 skoru organ fonksiyon bozukluğunu gösterir.

2.2. Sepsis Patofizyolojisi

Gram negatif sepsis için kaynak genellikle gastrointestinal ve genitoüriner sistemdir. Gram negatif bakterin hücre duvarında etkili bir molekül olan lipopolisakkarit (LPS) bulunur. Bu patojenle ilişkili moleküler model (PAMP), bağışıklık tepkisinin en güçlü uyaranlarından biri olarak bilinir. Konakçının immun sisteminin tanıma ve gösterdiği reaksiyon, LPS'nin lipopolisakkarit bağlama proteinine (LBP) bağlanmasını ve ardından LPS-LBP kompleksinin makrofajların membranındaki CD14'e bağlanmasını kapsar (Dobrovolskaia, 2002; Van Amersfoort, 2003). Bu bağlanma makrofajı aktive eder ve infalmatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu başlatmak için çekirdeğe Toll-like reseptörler yoluyla sinyal iletimini başlatır (Jiang ve ark., 2000). Bunlardan en önemlileri (TNF- α), interlökin (IL) 1, IL-6, IL-8 ve interferon γ (interferon gamma)'dir. Bu proinflamatuvar mediatörlere ek olarak, telafi edici antiinflamatuvar yanıt sendromu (CARS) olarak da adlandırılan mekanizma yangıya karşı birçok aracının (IL-4, IL-10, IL-13, dönüştürücü büyüme faktörü β ve glukokortikoidler) üretilmesini sağlar. Gram pozitif sepsis genel olarak cilt, yaralanmış yumuşak doku ve intravenöz kateterlerden kaynaklanır (Martin,2012). İnflamatuvar kaskadın gram pozitif bakteriler tarafından aktivasyonu, hücre duvarı bileşenleri, bakteriyel DNA'ya yanıt olarak veya çözünür bakteri eksotoksinlerinin hazırlanması yoluyla gerçekleşir. Gram pozitif bakteriyel ekzotoksinler, süperantijenler gibi davranabilir ve T hücrelerinin yaygın aktivasyonunu indükleyebilir, böylece interferon γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınmasına yol açabilir (Amersfoort, 2003). Bu PAMP'lerle etkileşim hem gram-negatif hem de gram pozitif sepsiste, konak yanıtını ve sepsisin klinik bulgularını büyük ölçüde yönlendirir.

Makrofajların aktivasyonu sepsisin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır ve TNF- α üretimi sepsisin erken evresinde anahtar bir faktördür (Li, 2011). LPS, sitokinler arasındaki etkileşimlerin erken bir merkezi regülatörü olarak görev yapan TNF- α salınımı için en etkili uyarandır. TNF- α gibi makrofaj kaynaklı sitokinler, diğer yangı hücrelerini (nötrofiller, monositler gibi) harekete geçirir ve kemokinler etkilenen bölgeye diğer hücreleri çekmek için kullanılır. Sitokin sinyalizasyonuna karşı nötrofil yanıtı, konak dokusunun kapsamlı hasarına ve

sekonder olarak reaktif oksijen türleri, proteazlar, lizozimler, laktoferrin, katepsinler ve defensinler gibi ürünlerin salınmasına neden olabilir. Nötrofiller nispeten az miktarda TNF- α , IL-1 ve platelet aktive edici faktör üretir. Kontrollü bir inflamatuvar yanıt konakçı için faydalıdır. Böyle bir yanıt lokalizedir ve inflamatuvar kaskatın ve konakçı CARS'nin aktivasyonu arasındaki dengeyi temsil eder. Aşırı bir şekilde meydana gelen inflamatuvar yanıt proinflamatuvar mediatörlerin orantısız aktivasyonu veya düzenleyici muadillerinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Diğer tarafta ise, "immün paralizis" aşırı antiinflamatuvar aktiviteden kaynaklanır. Bütün bunlara ek olarak, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivitelerde bölgesel ve zamansal farklılıklar olabilir (Bone, 1997).

Septik hastalardaki patofizyolojik bozulmalar ve takip eden klinik bulguların çoğu, vazomotor tonus, inflamasyon, pıhtılaşma, endotelial geçirgenliği ve mikrovasküler perfüzyonu düzenleyen sorumlu normal homeostatik mekanizmaların bozulmasıyla ilgilidir. Şiddetli sepsis ve septik şok olan hastalarda, endojen vazokonstriktörler ile vazodilatatörler arasında homeostatik dengesizlik meydana gelir ve bu durum vazomotor tonusun düzensizleşmesine neden olur. Sepsis esnasında nitrik oksidin (NO) aşırı üretimi önemli bir faktördür (Fernandes, 2008). NO, septik şokun vazodilatör durumuna katkıda bulunan güçlü bir vasküler düz kas gevşetici olup, köpeklerde ve insanlarda hiperemik müköz membranlar, kısa kapillar dolum zamanı ve taşikardi gibi klinik bulgulara neden olur (Aird, 2003; Brady, 2001; Fernandes, 2008; Hauptman, 1997). Kediler tipik olarak hiperemik, hiperdinamik durumu göstermezler (Brady, 2021; Costello, 2004). Endotoksin, TNF- α , IL-1 veya trombosit aktive edici faktör (PAF) ile uyarılmaya yanıt olarak, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) birikir ve yüksek seviyede nitrik oksit NO üretilir ve böylece vazodilatatör şokun belirtilerine katkıda bulunur (Fernandes, 2008; De Kock, 2010). Köpeklerde yapılan bir prospektif, gözlemsel çalışmada, NO ürünleri olan nitrat/nitritin, septik veya SIRS'li köpeklerde sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Osterbur, 2011).

Bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar sitokinler doku faktörü (TF) seviyelerini yukarı yönlü düzenler; TF daha sonra koagülasyon kaskadını başlatmak için faktör VIIa ile birleşir (Levi ve ark., 2012). TF-fVIIa kompleksi ve ürünleri

(diğer bir deyişle trombin) de inflamatuvar sitokinlerin ve trombosit aktivasyonunun hazırlanmasını tetikleyebilir. Normal olarak, koagulan yolağın başlatılması, aşırı tromboz olmaksızın hemostazı korumak için fibrinolitik ve antikoagulan yolların karşı düzenleyici bir aktivasyonuna neden olur. Fakat septik hastalarda, doğal antikoagulan ve fibrinolitik süreçler (ve diğer kompleks işlemler), doku faktörü yol inhibitörü, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve artmış plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)'in aşağı regülasyonu yoluyla engellenmektedir (Levi ve ark., 2012). Protein C ve S yolu da inhibe edilir, bu da normal aktif protein C antikoagulan ve antiinflamatuvar etkilerin azalmasına neden olur. Aynı zamanda trombositler bu prokoagulan süreçte önemli rol oynamaktadır. Trombositler, TF, faktör Va ve VIIIa gibi prokoagulan ürünlerin ekspresyonunu artırır, fibrinogen reseptörünü ifade eder ve pıhtıların destek yapısının bir parçası olarak hizmet eder. Bu nedenle septik hastalarda hemostatik denge başlangıçta prokoagulan ve antifibrinolitik durumu desteklemektedir. Zamanla hipokoagüle edilebilir duruma doğru ilerleme, konak protein sentezine, doğal koagülasyon inhibitörlerinin etkinliğine, istilacı organizmanın virülensine ve inflamatuvar kaynağın çözünmesine bağlıdır. Septik köpeklerde hemostatik disfonksiyon bildirilmiştir (Brainard ve ark., 2011). Septik köpeklerin kontrol grubuna göre protein C seviyelerinin ve antitrombin (AT) aktivitelerinin önemli ölçüde daha düşük ve protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı, D-dimer ve fibrin/fibrinogen bozunma ürünlerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Parsons ve ark., 2009). Septik peritonitli köpeklerin incelenmesinde koagülasyon anormallikleri, düşük AT aktivitesi, düşük protein C, yüksek fibrinogen ve daha az hiperkoagülabile tromboelasto gramlar kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (Bentley ve ark., 2013). Doğal olarak ortaya çıkan parvoviral enteritli köpeklerde, hiperkoagülabile ile tutarlı olarak AT aktivitesinde azalma ve tromboelasto gramda maksimum amplitüdün arttığı bildirilmiştir (Otto ve ark., 2000).

Endotelde meydana gelen değişiklikler, artmış vasküler geçirgenlik ve mikrodolaşım bozuklukları, endotel disfonksiyonu (Vallet ve Wiel, 2001), endotelyal glikokaliks tabakasındaki hasar (Chappell ve ark., 2009), alyuvar hücrelerinin reolojik özelliklerindeki değişiklikler (Reggiori ve ark., 2009), lökosit aktivasyonu,

mikrotromboz ve vasküler düz kas otoregülasyonunun kaybı (De Backer ve ark., 2002) gibi birçok karmaşık mekanizmaya neden olabilir. Azalan fonksiyonel kapiller yoğunluk, oksijen için artmış difüzyon mesafesi ve heterojen mikrovasküler kan akışı, doku oksijen ekstraksiyonunda ve doku hipoksisinde değişikliklere neden olur. Normal makrohemodinamik değişkenlere (kan basıncı gibi) rağmen ciddi mikrosirkülasyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu sistemik hemodinamik ve mikrosirkülasyon perfüzyon arasındaki bağlantının kesilmesi kriptik şok olarak da bilinir. Bu durum hem septik insanlarda hem de septik köpeklerde karakteristiktir (De Backer ve ark., 2012; Silverstein, 2012).

Kritik hastalığı olan köpeklerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri ve ödem oluşumu değerlendirilmiştir. VEGF, hipoksiye duyarlı anjiyogenik bir faktördür ve aynı zamanda vasküler geçirgenliğin artmasıyla da ilişkilidir. VEGF düzeyleri fiziki muayenede ödem varlığı ile kolerasyon göstermemesine rağmen, belirgin şekilde VEGF düzeyleri yüksek köpeklerin hayatta kalma olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür (Silverstein, 2009). Artan vasküler geçirgenlik, su, protein ve çözünen maddelerin interstisyel boşluğa geçişine ve böylece kılcal damarlarda bulunan eritrositlerden hedef hücre mitokondriyasına oksijen transportunun bozulmasına neden olur. Endotelin kendisi organ olarak düşünülebilir tıpkı kalp, böbrekler ve beyinin (ve diğerleri) işlevsiz hale geldiği gibi sepsiste endotelin işlev bozukluğu ve yetmezliği oluşabilir. Mikrosirkülasyonun normal fonksiyonu ve disfonksiyonu arasında bölgesel ve zamansal farklılıklar vardır. Fonksiyonel ve mekanik tıkanıklığın bir sonucu olarak, fonksiyonu oldukça bozulmuş arteriyovenöz şantlara, hipoksik doku hasarı oluşmuş alanlar katkıda bulunur. Disfonksiyonel endotel, MODS mekanizmasının motoru olarak düşünülür. Yanal akım karanlık saha görüntüleme gibi yeni teknolojiler, sepsis sırasında mikrosirkülasyon bozukluğunun görselleştirilmesini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlar. Mikrosirkülasyon fonksiyonel olsa bile sepsiste sekonder olarak mitokondriyal bozukluklar meydana gelebilir (De Backer ve ark., 2012). Septik hastalarda mitokondrinin kendisi işlevsiz hale gelebilir (sitopatik hipoksi) ve heterojen hipoksik doku yataklarından daha fazla oranda kötüleşen bu duruma katkıda bulunabilir (Fink, 2001; Reggiori ve ark., 2009). Oksidatif fosforilasyondaki

kritik rollerine ek olarak, mitokondri apoptotik yollar ve hücre ölümüyle de ilgilidir.

2.3. Sepsiste Tanıya Yaklaşım

SIRS ve sepsisli köpek ve kedilerin, hastalık öyküsü ve klinik belirtileri genellikle spesifik olmayıp altta yatan hastalık sürecine bağlı olarak değişir. Hayvanın mevcut şikayeti laterji, depresyon ve iştahsızlık gibi belirtiler dahil olmak üzere oldukça belirsiz olabilir. Kusma ve ishal gastrointestinal sistem hastalığına veya sistemik bir hastalığa bağlı olabilir. Primer problemin neden olduğu klinik bulguları belirlemek, tanı sürecini yönlendirmek için oldukça değerlidir. SIRS ve sepsis hastalarında, vücut sıcaklığı, kalp atış hızı ve solunum hızındaki olası düzensizlikler gibi fiziki muayene bulguları sistemik inflamatuvar durumu yansıtır. Bununla beraber dehidrasyon ve / veya şok belirtileri de yaygındır. Şok tedavisine derhal başlanması gerektiği için perfüzyon parametrelerinin değerlendirilmesi (bilinç düzeyi, kalp atış hızı, nabız kalitesi, oral mukoza rengi ve kapillar dolum süresi) fiziki muayenenin önceliği olmalıdır. Köpeklerde yaygın olarak şokun erken dekompanse aşamasında, solgun mukoza, uzamış kapillar dolum zamanı ve zayıf nabız görülür.

SIRS ve sepsisli köpeklerde, hiperemik mukoza, hızlı bir kapillar dolum ($<1s$) ve güçlü veya sıçrayan nabıza yol açan, hiperdinamik bir şok durumu veya vazodilatör şok da bulunabilir. Eşzamanlı dehidrasyon kuru mukoz membranlar, azalmış deri tonusu, abdomenin içe çekilmesi ve gözlerin orbitaya çökmesi gibi anormallikler olarak ortaya çıkar. Dehidrasyon şokun resüsitasyonundan sonra ele alınmalıdır. Kan basıncı, kan laktat ve venöz kan gazları gibi testler genellikle ilk fiziki muayene ve hasta stabilizasyonu eşzamanlı olarak yapılır. Hipotansiyon ve/veya hiperlaktatemi, perfüzyonu bozulmuş hastalarda mevcut olabilir ve oksijen verimini (DO_2) arttırmak için agresif bir müdahaleye başlanmalıdır. Pulse oksimetre ve arter kan gazı analizleri genellikle solunum yetmezliği kanıtı bulunan hayvanlarda yapılır. Tam kan sayımı da dahil olmak üzere tanı testlerinin taranması, kan frotisi, biyokimya profili, idrar tahlili ve pıhtılaşma testleri, sistemik olarak iyi olmayan bir hastaya ilk teşhis yaklaşımının önemli bir parçasıdır. Altta yatan hastalığın varlığını

değerlendirmek, tedavi gerektiren anormallikleri belirlemek ve organ işlev bozukluklarının varlığını değerlendirmek için tanısal tarama yapılır. Hematolojik ve biyokimyasal anormallikler tipik olarak SIRS'ta ikincil olarak oluşan organ disfonksiyonu, altta yatan hastalık sürecini ve düzensizlikleri yansıtır. Hematolojik anormallikler, lökondaki anormallikleri ve lökositlerdeki toksik değişiklikleri içerebilir. Hipovolemi ve splenik kasılma (köpekler) ile uyumlu hemokonsantrasyon mevcut olabilir. Anemi altta yatan kronik hastalıkları, kan kaybını veya hemolizi yansıtır olabilir. Trombositopeni yaygın bir şekilde görülmektedir.

Biyokimyasal anormallikler hipoalbuminemi, disglisemi, iyonize hipokalsemi ve hiperbilirubinemi içerebilir. Hipoalbuminemi genellikle çok faktörlüdür, ancak albuminin negatif akut faz proteini (yani azalmış karaciğer sentezi) ve artmış kaybı (örneğin gastrointestinal, idrar çıkışı veya vücut boşluğu efüzyonları gibi) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hiperdisglisemi daha sık görülür, azalmış insülin duyarlılığını ve dolaşımdaki yüksek kortizol ve katekolamin konsantrasyonlarının (stres hiperdisglisemisi) etkilerini yansıtabilir. İyonize hipokalseminin, ağırlıklı olarak D hipovitaminozu nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Holowaychuk ve ark., 2012). Hiperbilirubinemi intrahepatik kolestaz veya hemolize bağlı sekonder olarak oluşabilir (Brady ve ark., 2000; Taboada ve Meyer, 1989). İzostenuri ile birlikte azotemi, altta yatan kronik böbrek hastalığını veya akut böbrek hasarını yansıtabilir. Böbrek hasarı doğrudan ve primer (örneğin piyelonefrit) veya SIRS'a ikincil bir organ disfonksiyonu şeklinde oluşabilir. İdrar sediment değerlendirmesi yapılmalı ve kültür ve duyarlılık testleri için sistosentez ile toplanan idrar, idrar yolu enfeksiyonu taraması için laboratuvara gönderilmelidir. Pıhtılaşma testi ayrıca SIRS ve sepsisli hastalarda da yapılmaktadır. DIC'nin hiper pıhtılaşabilir fazı, viskoelastik testlerde ve hiper pıhtılaşmanın takibi ile tespit edilebilir. Artan D-dimerleri, fibrin pıhtılarının oluşumunu ve sonradan bozunmasını gösterir. Aktive protein C ve antitrombin gibi dolaşımda azalmış endojen antikoagülan konsantrasyonları, aynı zamanda bir hiperpıhtılaşma durumu gösterir (de Laforcade ve ark., 2003). Hipopıhtılaşma durumu da viskoelastik testler kullanılarak belgelenebilir. Ancak daha yaygın olarak protrombin süresindeki uzamalar ve aktive parsiyel tromboplastin süresi ile karakterize edilir. Bir hastada SIRS kriterlerinin tanımlanması, bulaşıcı olan veya

olmayan altta yatan neden için bir araştırma yapmaya yönlendirmelidir. Sepsis teşhisi için, hastada SIRS kriterleri yerine gelmiş olmalı ve doğrulanmış (veya çok şüpheli) bir enfeksiyona sahip olmalıdır.

Bakteriyel enfeksiyonun kesin teşhisi, bakterilerin sitoloji, histopatoloji veya kültür ile tanımlanmasını gerektirir. Diğer patojen türlerinin neden olduğu enfeksiyonların kesin teşhisi, konakçıdaki patojen antijeninin DNA'sının veya RNA'sının tanımlanması veya akut enfeksiyonu düşündüren antikor yanıtının belirlenmesi gibi yardımcı tanı yollarını içerebilir. Bazı olgularda, sistemik inflamasyonun altında yatan neden direkt olarak açıktır, bazılarında ise ayrıntılı bir teşhis gerekmemektedir. Enfeksiyon için ön araştırma, hasta bakım noktası enfeksiyon testi, ultrason taraması, torasik radyografiler, abdominal ultrason ve idrar sediment muayenesini içerebilir. Bu ilk teşhise dayanarak enfeksiyon testleri, spinal radyografi ve ekokardiyogram gibi ileri testlerde yapılabilir.

SIRS'li bir hayvanda bakım noktası enfeksiyöz hastalık testleri, kedilerde kedi immün yetmezlik virüsü ve kedi lösemi virüsü, endemik bölgelerdeki köpeklerde kene kaynaklı patojenlerin (*Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma fagocytophilum* ve *Ehrlichia canis*) testlerini içermelidir. Diğer rickettsial hastalıklar, mantar, viral ve diğer patojenler için dış laboratuvarlardan yararlanılabilir. Fekal tanı özellikle SIRS ve diyare hastalarında iyi bir klinik veri sağlar. Fekal immünolojik testler köpek parvovirüs (kedi panlökopeni virüsü ile çapraz reaksiyona giren) ve Giardia için kullanılabilir. Fekal flotasyon, fekal sitoloji ve natif dışkı muayenesi gibi rutin fekal tanı teknikleri de yararlı olabilir. Acil müdahalede kaviter efüzyon veya diğer belirgin anormallikleri değerlendirmek için ultrasonla muayene edilebilir. Veteriner acil müdahalede toraks (travma, tFAST), karın (aFAST) ve pulmoner parankimin (Veteriner Hasta Başucu Akciğer Ultrason Muayenesi; VetBLUE) ultrasonografik muayenesine yönelik standart yaklaşımlar kullanılır (Lisciandro, 2011; Lisciandro ve ark., 2014). Üçlü torasik radyografiler veya torasik bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle solunum anormallikleri olan hayvanlarda elde edilmelidir. Torasik görüntüleme, pnömoni, plevral efüzyon (bu genellikle ilk önce TFAST'ta tespit edilmekle birlikte), primer veya sekonder neoplazi bulgularını ortaya çıkarabilir. Uzman bir radyolog tarafından yapılan abdominal ultrason veya bilgisayarlı

tomografi, özellikle karın içi hastalığı düşündüren klinik bulguları veya anormal laboratuvar bulguları olan bir hastada, altta yatan bir neden arayışında son derece değerli diagnostik yöntemler olabilir.

Görüntüleme bulguları, örneğin abdominal sepsis veya pyotoraks hastalarında, infüzyonların cerrahi eksplorasyonunu yönlendirmek için kullanılabilir. Fiziki muayene veya tanısal görüntüleme sırasında tanımlanan herhangi bir anormal sıvı birikimi sitoloji, kültür ve duyarlılık açısından peritoneal efüzyon, plevral efüzyon veya eklem sıvısı örneklenmelidir. Kaviter efüzyonlarda biyokimyasal testler de yararlı olabilir (Bonczynski ve ark., 2003; Levin ve ark., 2004; Stafford ve Bartges, 2013). SIRS veya sepsisli bir hastanın teşhis işleminin bir parçası olarak elde edilebilecek diğer spesifik sıvı örnekleri arasında kan, alt solunum yolu yıkıntısı (endotrakeal yıkama, transtrakeal yıkama veya bronkoalveolar lavaj ile toplanır), beyin omurilik sıvısı, idrar, eklem sıvısı ve organ aspiratları bulunur. Kültür ve duyarlılık testleri için numunelerin alınması mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. İdeal olarak, numuneler septik bir hastada antimikrobiyallerin uygulanmasından daha önce elde edilmeli, ancak geciktirilmemelidir (Dellinger ve ark., 2013). Kan kültürleri için güncel öneriler, aseptik bir şekilde genellikle bir merkez (juguler ven) ve bir periferik olmak üzere, farklı damarlardan iki örnek elde etmektir. Genel olarak, hem aerobik hem de anaerobik kültürler yapılabilir. Belki de akciğer apsesi kanıtı olmadıkça, solunum yolu yıkantı kültürü hariç, anaerobik bir kültür daha az gerekli olabilir. Diğer tanısal testler, tek bir hastada signalament, anamnez ve klinik tanı bulgularını temel alır.

2.4. Sepsiste Tedavi Yaklaşımı

SIRS veya sepsisli bir hastayı stabilize ederken ilk ve en önemli husus yeterli oksijen sunumunu (DO₂) sağlamaktır. SIRS ve sepsisli hayvanlar, hipovolemi, kötü dağıtım, obstrüktif şok, kardiyojenik şok veya bunların bir kombinasyonu nedeniyle atım hacminde azalma olabilir. Uygun tedaviyi sağlamak için SIRS veya sepsisli bir hastada şoku oluşturan ve katkıda bulunan unsurların belirlenmesi önemlidir. Şoku olan septik hastalar genellikle hipovolemik ve/veya dağılımsal şoka sahiptir. Yeterli DO₂'yi sağlamak, DO₂'ye katkıda bulunan her bir etkenin art arda düşünülmesi ve

normalleştirilmesi ile sağlanır. Bu yaklaşım esasen şiddetli sepsis ve septik şoklu hastaların tedavisi için erken hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturur. Yayımlanan erken hedefe yönelik tedavinin protokolüne sıkı sıkıya bağlı kalındığı insan tıbbında sorgulanmakla birlikte, içerdiği şok resüsitasyon ilkeleri aynı kalmıştır. Sepsis sağ kalım kılavuzları izotonik kristalloid bolus uygulamalarının intravasküler hacmin restorasyonu için tercih edilen sıvı olması gerektiğini göstermektedir (Dellinger ve ark., 2013).

Resüsitasyonun yönlendirilmesi için perfüzyon parametreleri ve bakım noktası testleri kullanılır. İdeal olarak, klinisyen resüsitasyonu sağlamak amacıyla uç noktaları kullanıyorsa (örneğin, ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg), kabul edilebilir perfüzyon parametreleri seviyesini sağlamak için gereken minimum sıvı miktarını uygulayacaktır. Ön yükü (*Proload*) arttırmak için sentetik kolloidlerin kullanımı, akut böbrek hasarı (AKI) ve pıhtılaşma bozuklukları riski nedeniyle septik insanlarda artık önerilmemektedir. Ancak albüminin yararlı etkisi olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Dellinger ve ark., 2013). Veteriner tıbbında şokun resüsitasyonunda sentetik kolloidlerin ve albüminin rolü belirsizdir. Paketlenmiş kırmızı kan hücresi transfüzyonları, aneminin azalmış DO_2 'ye katkısı bakımından yeterli şiddette olduğu hastalarda endikedir.

Venöz oksijen satürasyonu, venöz kan içinde oksijen ile hemoglobinin doyumunun bir ölçümüdür; DO_2 ve oksijen tüketimi (VO_2) arasındaki farkı yansıtmaktadır. Venöz oksimetre aralıklı olarak kan örnekleme veya ko-oksimetre ile sürekli fiberoptik kullanılarak izlenir (spektrofotometri). Karışık venöz oksijen satürasyonu (SvO_2), pulmoner arterdeki venöz kan anlamına gelir. Karışık venöz kan, vücudun kaudal yarısından (karın ve alt ekstremitelerden) gelen kan ile birlikte koroner dolaşım da dahil olmak üzere tüm vücudun bir araya toplanmış kanıdır. SvO_2 , DO_2 ve VO_2 arasındaki genel farkın bir sonucu olarak global oksijen borcunun bir göstergesidir. Santral venöz oksijen doymunluğu ($ScvO_2$) genellikle kraniyal vena kava kanının oksijen doymunluğunu ifade eder, üst vücut ve başın oksijen sunumunu ve kullanımını yansıtır. Sağlıklı bir vücutta $ScvO_2$, beyindeki ve vücudun kranial yarısında yüksek metabolik hız ve vücudun kaudal yarısında (renal akım) nonoksidatif fosforilasyon gereksinimleri için kan kullanan vasküler devrelerin

katkısı nedeniyle, SvO₂'den yaklaşık %2-%3 oranında biraz daha düşüktür (Marx ve Reinhart, 2006). Şok durumunda, merkezi ve karışık doymuşluk arasındaki ilişki tersine dönebilir; ScvO₂ SvO₂'den çok daha yüksek olabilir. Bunun nedeni, kan dolaşımının splanknik sirkülasyondan koroner ve serebral vasküler yataklara yeniden dağıtılmasıdır (Lee ve ark., 1972; Reinhart ve ark., 2004; Scheinman ve ark., 1969). Konsensüs ve uluslararası kurallar, ScvO₂'yi ölçmenin (teknik olarak daha kolay olduğu için) sepsis resüsitasyonu sırasında başarıyla kullanılabileceğini belirtmektedir (Dellinger ve ark., 2008).

Sağlıklı vücuda göre, ekstrakte edilenden daha fazla oksijen verilir. Ancak verilen oksijen kritik eşiğe düştüğünde ekstraksiyon azalır böylece hasta oksijen açığı ve laktik asidoz bulgularını gösterir. Venöz oksijen satürasyonunu izlemek ve onu terapötik bir hedef olarak kullanmak, sepsis kılavuzlarında tavsiye edilmektedir (Dellinger ve ark., 2008). Veteriner hekimlikte ScvO₂'yi tedavi amaçlı olarak değerlendiren araştırmalar, ScvO₂'nin septik ve kritik durumdaki hastaların resüsitasyonundaki potansiyel değerini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda (Conti-Patara ve ark., 2012; Hayes ve ark., 2011), ScvO₂ prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Veteriner hekimlikteki bu çalışmalar, insan tıbbında %70 ve üstü ScvO₂ yada %65 ve üstü bir SvO₂ seviyesini sağlayacak resüsitasyonun yapılmasını öneren geniş bir çalışma grubunu yansıtmaktadır (Dellinger ve ark., 2008).

Septik şok hastalarında volüm resüsitasyonuna rağmen dolaşım kollapsı olduğu için kardiyovasküler destek önemli bir yere sahiptir. Sıvı tedavisi, yeterli doku oksijeninin dağıtımını sağlamak, MODS ve ölümün önlenmesinde önem arz eder. Volüm durumunu ve volüm yanıtının potansiyelini değerlendirmek zor olabilir. Geleneksel olarak, pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOP) ve merkezi venöz basıncı (CVP) gibi ön yükü dolaylı olarak ölçmek için statik ölçüler kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu ölçümler maliyetli olabilirler (PAOP) ve volüm tepkisini (CVP) değerlendirmede istenen öngörüğü sağlamayabilirler (Marik ve ark., 2008). Akışkanlara yanıt verme yeteneğinin dinamik ölçütleri, ventilasyon uygulanan hastalarda kardiyak fonksiyonun ekokardiyografik değerlendirilmesi ve arteriyel dalga formu varyasyonunun belirlenmesini kapsayabilir. Daha basit ama yine de dinamik olan ölçütler, seri küçük sıvı bolusları veya (insanlarda) pasif bacak

yükseltilmesi ve hemodinamik yanıtın değerlendirilmesini kapsar. (Cavallaro ve ark., 2010; Puskarich, 2012). Ayrıca, vücut ağırlığına göre ve kalıcı bir idrar kateteri yoluyla idrar çıkışının belirlenmesi, oligoanurik böbrek yetmezliğinin izlenmesinin yanı sıra toplam sıvı dengesinin değerlendirilmesinde de yardımcı olur. Bununla birlikte, idrar çıkışının preglomerüler ve postglomerüler direnç arasındaki dengenin bir sonucu olduğu unutulmamalıdır. Postglomerüler dirençte belirgin bir artış, böbrek hipoperfüzyonu varlığında idrar çıkışında bir artışa neden olabilir. Septik hastalarda resüsitasyonun ilk basamağı sıvı terapisi'dir. Septik hastada sıvı terapisinde izotonik kristalloidler, hipertonic kristalloid solüsyonlar, sentetik kolloidler ve kan komponentleri kullanılabilir. Sıvıların seçimi genel klinik ve klinikopatolojik tabloya bağlıdır (Boller ve Otto, 2015).

Laktat üretimi, çoğunlukla hipoperfüzyon nedeniyle oluşan anaerobik metabolizmanın bir sonucudur. Yüksek başlangıç laktat seviyeleri, özellikle hiperlaktatemi devam ederse ve hipotansiyon eşlik ediyorsa, daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (Mikkelsen ve ark., 2009; Nguyen, 2004; Nguyen ve ark., 2010; Napoli ve Seigel, 2011; Puskarich ve ark., 2012; Puskarich ve ark., 2011; Stevenson, 2007; Tian ve ark., 2012). Bununla birlikte, laktat klirensi, kan basıncı gibi geleneksel parametreler ve ScvO₂ gibi daha yeni parametrelerin klinik izlemdeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Hastadaki laktat kinetikleri muhtemelen sepsisin evresine bağlıdır. Laktatın ScvO₂ ile birlikte kullanılması, resüsitasyonun etkinliği hakkında tamamlayıcı bilgi sağlayabilir (Napoli ve Seigel 2011; Rivers ve ark., 2011). Laktat konsantrasyonları 4 mmol/L veya daha yüksek olan hastalar için ilk 6 saatte derhal sıvı resüsitasyonu başlatılır (Fink, 2001). Veteriner hekimlikte mevcut literatürler bu öneriyi desteklemektedir (Conti-Patara, 2012; Silverstein, 2012; Stevenson, 2007).

Septik insanlarda yapılan son çalışmalarda sentetik kolloidlerin, özellikle hidroksietil nişastaların güvenilirliği sorgulanmıştır (Marik, 2008; Bayer, 2011). Sentetik kolloidler, veteriner tıbbında sıvı resüsitasyonunun temel unsurları olmuştur. Ancak insan çalışmaları, bu sıvılarla resüsitasyonun akut böbrek hasarı insidansında artışı ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Sentetik kolloidlerin güvenliği ile ilgili diğer çalışmaların sonuçları tartışmalıdır ve veteriner

hekimlikte şimdiye kadar yapılmış herhangi bir güvenlik araştırması mevcut değildir (Sakr ve ark., 2016; Schortgen ve ark., 2001; Falco S, 2012).

İnsanlarda kritik bakım konusunda şu andaki öneri, septik hastalarda özellikle albumin, plazma, veya kristalloidler varken ve sentetik kolloidlerin güvenliği hakkında daha titiz veriler yayınlanıncaya kadar sentetik kolloidlerden kaçınmaktır (Puskarich, 2012). Şiddetli sepsis ve septik şok olan hastalar genellikle hipoalbüminemiktir (Declue, 2011; Sganga, 1985). Ne yazık ki, albumini yerine koymak için büyük miktarda taze dondurulmuş plazma gerekir (albümin konsantrasyonunu 0.5 g/dl artırmak için 22 ml/kg plazma) (Sganga, 1985). Taze donmuş plazma bu nedenle genelde sadece ciddi hipoalbüminemik hastalarda, koagülopatilerin ve faktör eksikliklerinin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. İnsan serum albumini (%5 veya %25) halen veteriner hekimlikte klinik kullanımın erken evrelerindedir ve araştırmalar devam etmektedir. %25'lik insan serum albümin solüsyonu hipertontiktir (kolloid ozmotik basınç = 100 mm Hg) ve sınırlı sıvı toleransı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Albümin konsantrasyonunu artırmada etkili gözükmese de, güvenliğiyle ilgili tartışmalar vardır (Mathews, 2008; Trow, 2008; Vigano ve ark., 2010). Koagülopatiler, anemi ve trombositopeni, kan komponenti terapisinin (örn., taze dondurulmuş plazma, paketlenmiş kırmızı kan hücreleri, tam taze kan) acilen kullanımını gerektirebilir (Boller ve Otto, 2015).

Septik şoku olan hastalarda, uygun olmayan periferik vazodilatasyon ve dağılımsal (Distribütif şok) nedeniyle DO₂'yi eski haline getirmek için yalnız ön yükü (*preload*) arttırmak yeterli değildir. Bu nedenle, vazopressör uygulaması çoğu zaman yararlıdır. Norepinefrin, insan tıbbında ilk sıradaki ajandır (Dellinger ve ark., 2013). Vazopressin, epinefrin ve dopamin de kullanılabilir. Miyokard depresyonu, dobutamin, levosimendan veya pimobendan gibi pozitif inotrop ajanların kullanıldığı spesifik tedaviyi gerektirebilir. Vazopressöre bağlı hipotansiyonlu hastalarda, kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetmezliği olasılığı nedeniyle fizyolojik hidrokortizon tedavisi önerilmektedir.

İntravasküler hacmin restorasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon, vazopressörlerin veya inotropik ajanların dokulara kan akışını desteklemek için

endikedir. Bir vasopressör veya kardiyotonik ilaç kullanma kararı, septik hastadan elde edilen klinik sunum ve kalp kontraktilitesinin değerlendirilmesi gibi objektif bilgilere bağlıdır. Norepinefrin, vazopresin, dopamin ve fenilefrin gibi vazopresörler, periferik vazodilatasyonlu hastalarda en yaygın kullanılan ajandır. Septik insanlarda norepinefrin ve dopamine tercih edilir aynı zamanda vasopresin makul bir birinci basamak vasopressör olarak düşünülür (De Backer ve ark., 2012; Puskarich, 2012; Vasu ve ark., 2012). Vazopresörler arteriyel kan basıncını koruyabilmelerine rağmen, özellikle de splanknik ve renal dolaşımda aşırı vazokonstriksiyona neden olabilir, böylece GI ve böbrek iskemisine neden olurlar. Özellikle köpeklerde, splanknik vazokonstriksiyon, bağırsak bariyerinin fonksiyon kaybını ve bakterilerin kan dolaşımına translokasyonunu artırarak septik durumu daha da kötüleştirebilir. Dobutamin gibi pozitif inotropik ajanlar miyokard kontraktilitesi bozukluğu (M modlu ekokardiyografide azalmış fraksiyonel kısalma, invaziv veya invaziv olmayan ölçümlerde azalmış kalp debisi) olan hastalarda genellikle kullanılır. Ayrıca vazopresin veya fenilefrin gibi daha seçici vazokonstriktörlerle kombine edilebilirler (Broller ve Otto, 2015).

Sıvı resüsitasyonuna ek olarak, sepsis tedavisinin temel dayanakları antimikrobiyal terapi, kaynak kontrolü ve agresif destekleyici bakımdır. Antimikrobiyallerin intravenöz yolla erken ve uygun kullanımı septik hastayı stabilize etmede en önemli faktör olarak düşünülebilir. Şiddetli sepsis ve septik şoku olan hastalarda uygun antimikrobiyallerin uygulanmasındaki her saat gecikmenin mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir (Broller ve Otto, 2015; Gaieski ve ark., 2010; Kumar ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2009; Paul, 2010). Erken antimikrobiyal terapi, kavramsal olarak hemodinamik stabilizasyon gibi sepsis resüsitasyonunun daha geleneksel yönleri ile birlikte bir bütün olarak ele alınmaktadır (Mikkelsen ve Gaieski, 2011). Uygun antimikrobiyallerin empirik seçimi zor olabilir ve enfeksiyonun yeri, antibiyotiğin bölgeye nüfuz etme yeteneği, kuşku edilen bakteri florası, nozokomiyal kaynaklar, hastaneye yatma süresi ve daha önce maruz kalınan antimikrobiyaller göz önünde bulundurulmalıdır (Broller ve Otto, 2015). Genel olarak amaç, geniş spektrumlu antimikrobiyal ile başlamak daha sonra kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanarak daha spesifik antibiyotikleri seçmektir.

Bakteriyostatik yerine bakterisidal antimikrobiyaller tercih edilebilir. Örneğin, gastrointestinal sistem kökenli ve sekonder olarak gelişen abdominal sepsis durumunda, gram pozitif aerobik ve anaerobik kapsam için amoksisilin + sulbaktam tercih edilirken, gram negatif aerobik kapsam için enrofloksasin tercih edilebilir. Son zamanlarda antimikrobiyallere veya florokinolonlara yüksek dirençli *E. coli* yüküne maruz kalan hayvanlarda, amikasin (normal böbrek fonksiyonu varsa) veya sefotaksim (azotemik ise), gram-negatif aerobların tedavisi için kullanılabilecek daha uygun antimikrobiyallerdir. Hastane kökenli sepsis gelişen hayvanlar için, empirik antimikrobiyal seçimi genellikle çoklu ilaca dirençli (MDR) organizmaların varsayımına dayanır. Hospitalize edilen hastalarda çoklu ilaca dirençli bakterilerle enfeksiyon olasılığı artmaktadır, bu nedenle empirik antimikrobiyal tedaviyi seçerken hastaneye ait antibiyogram bilgilerinin dikkatli kullanılması gerekir (Black ve ark., 2009). Bazı hastalarda, kardiyopulmoner instabilite veya koagülopati nedeniyle örnek toplanması imkansız olabilir. Bununla birlikte, kültür ve duyarlılık testleri için numunelerin toplanması sepsis, şiddetli sepsis veya septik şoka sahip hastalara antimikrobiyallerin uygulanmasında hiçbir zaman gecikmeye neden olmamalıdır. Septik hastalar intravenöz yolla uygulanan geniş spektrumlu bir bakterisit antimikrobiyal rejimi gerektirir. Gram-pozitif ve gram negatif aeroblara ve anaeroblara karşı etkili terapiler bulunmaktadır (Broller ve Otto, 2015).

Septik hastanın tanımlanması, örnek toplanması, IV antimikrobiyallerin uygulanması ve şokun resüsitasyonunun ardından, yönetimin bir sonraki aşaması kaynak kontrolüdür. Etkili kaynak kontrol önlemleri olmadan, özellikle enfeksiyon kapalı bir alanda (örn. Septik peritonit, septik artrit, pirotoraks) sınırlıysa daha az başarı şansı vardır. Kaynak kontrolü, hasta stabilizasyonunu takiben mümkün olan en kısa sürede takip edilmelidir. Bu genellikle acil cerrahi operasyon anlamına gelir. Ayrıca, cerrahi kaynak kontrolü gerektiğinde analjezi sağlanması da yönetimin önemli bir parçası haline gelir. İnsanlarda sepsis veya sepsis şüphesi bulunan hastalarda kan kültürleri elde etmek çok önemli bir standarttır ve kan kültürleri ciddi sepsis veya septik şok hastalarının %30-50'sinde pozitifdir (Angus ve ark., 2001; Dellinger ve ark., 2008). Veteriner hekimlikte kan kültürleri rutinde daha az olarak yapılabilir. Ancak bir çalışmada, kritik derecede hasta köpeklerin ve kedilerin kan

kültürlerinin %49'unun pozitif olduğu bildirilmiştir (Dow ve ark., 1989). Bir başka çalışmada gastrik dilatasyon ve volvuluslu köpeklerin %43'ünün kan kültürlerinin pozitif olduğu rapor edilmiştir (Kevin P Winkler ve ark., 2003).

SIRS ve sepsisli köpek ve kedilere yönelik tedavi yaklaşımının geri kalanı, altta yatan hastalığın tedavisi, iyi destekleyici bakım ve organ fonksiyon bozukluklarının yönetilmesine odaklanır. Yakın monitorizasyon da zorunludur. Perfüzyon parametreleri, hidrasyon parametreleri, kalp atış hızı, solunum hızı ve efor, sıcaklık, kan basıncı, idrar çıkışı ve elektrolitler Seri monitorizasyon gerektiren parametrelerdir (Sharp, 2019).

SIRS, sepsis ve MODS'li hayvanların prognozu, hastalığın ciddiyetine ve altta yatan hastalığın spesifik yapısına bağlı olarak belirgin şekilde değişir. Acil servise başvuru sırasında SIRS veya sepsisli belirli bir hasta için evcil hayvan sahiplerine doğru bir prognoz bilgisi sağlamak her zaman mümkün olmayabilir; aksine, tedaviye verilen yanıtın günlük değerlendirilmesi prognozu belirlemek için faydalıdır. Bazı çalışmalar, her zaman doğru olmamakla birlikte SIRS kriterleri karşılandıkça prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir (Okano ve ark., 2002). Septik peritonitli köpeklerde, organ disfonksiyonlarının sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmektedir (Kenney, 2010). Septik şok, özellikle ölümcül ciddi bir prognoz taşır (Broller ve Otto, 2015).

2.5. Prokalsitonin

PCT, 13kDa moleküler ağırlığa sahip 116 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Kalsitonin 1962 yılında keşfedilmesine rağmen (Copp ve Cheney, 1962), 1975 yılında yayına giren PCT, kalsitoninin perkürsörü ve prohormonudur (Moya ve ark., 1975). Medüller tiroid karsinomunda PCT'nin arttığının anlaşılması ile bu konudaki çalışmalar hızlanmış ve moleküler yapı ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır (Jacobs ve ark., 1981). Daha sonra, tiroid kanserlerinde biyobelirteç araştırması yapan Bohuon ve ark. (2000), akciğerlerin küçük hücreli karsinomunda yüksek PCT seviyeleri bulmuştur. Bu bulgu PCT çalışmalarına daha fazla ilgi çekmiştir. 1991'deki Körfez Savaşı sırasında, bir grup araştırmacı zehirli gazın

solunmasına bağlı ciddi akciğer hasarı belirteğleriyle ilgili çalışmalarda zehirli gazdan etkilenen askerlerde PCT seviyesinin arttığını bulmuşlardır. Askerler üzerinde yapılan retrospektif çalışmalar, hastaların şiddetli sepsis ve septik şoktan muzdarip olduğunu göstermiştir. Bu yayından iki yıl sonra Assicot ve ark., (1993), bakteriyel enfeksiyon ve sepsis sırasında ekstratiroidal dokularda PCT üretiminin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. Bu önemli bulgu, PCT ile ilgili klinik çalışmalarda yeni bir yol açmıştır. Böylece günümüzde insan tıbbında bulaşıcı hastalıklarda veya bulaşıcı olmayan inflamatuvar durumlarda kullanılan etkili bir biyobelirteç haline gelmiştir (Grace ve Turner, 2014; Lee, 2013). 2017'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) PCT'yi akut solunum yolu enfeksiyonları ve sepsis için antibiyotik tedavisine rehber olabilecek bir biyobelirteç olarak onaylamıştır.

Normal durumda, kalsitoninin salgılanması büyük oranda hiperkalsemi sonucu uyarılır. Diğer yandan, bakteriyel enfeksiyon veya sepsiste, hem bakteri hücre duvarından lipopolisakkaritler (LPS) hem de interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler PCT üretimini uyarır. Bu sitokinler, CALC-1 gen transkripsiyonunu artırarak PCT salınımına yol açar. CALC-I gen transkripsiyonundaki bu sepsis ile ilişkili artışın, promotör gen içindeki uyarıcıya özgü yanıt elemanlarının aracılık ettiği varsayılmaktadır (Domenech ve ark., 2001).

Bakteriyel enfeksiyonlarda PCT sentezindeki artışın düzeyi enfeksiyonun lokal veya yaygın olmasına bağlıdır. Birkaç saat içinde yaygın enfeksiyonlarda veya sepsiste PCT seviyelerinde bin kat artış meydana gelebilir, ancak tonsillit, minör yumuşak doku enfeksiyonları ve apse gibi lokal bakteriyel kolonizasyonlarda artış seviyesi sınırlıdır. Aslında lokal apandisit veya kolesistit gibi bazı enfeksiyonlar genellikle PCT sentezini uyarmaz. İnsan serum PCT düzeylerinin bakteriyemide 1.0 ng/ml'nin üzerinde ve septik yanıtta 2.0 ng/ml'nin üzerinde, ancak lokal enfeksiyonda bu düzeyin 0.5-1.0 ng/ml seviyelerinde olduğu bildirilmiştir (Carrol ve ark., 2002). Bu nedenle, PCT düzeyi lokal bakteriyel enfeksiyon için iyi bir tanısai belirteç olmayabilir (Hirakata ve ark., 2008; Meisner, 2014).

Bakteriyel enfeksiyonlarda tiroid dışı dokulardan PCT sentezi enfeksiyona neden olan bakteri yükünün türü ile ilgilidir. Prokalsitonin seviyeleri bakteri yükü kadar yüksektir. PCT'deki artış, etkenin pozitif veya negatif olmasında bağlıdır. Gram negatif bakteriler, gram pozitiflerden daha fazla PCT salınımına neden olur. Gram pozitif bakteriler Toll-like reseptör-2 (TLR-2) yolunu aktive ederken, gram-negatif bakteriler Toll-like reseptör-4 (TLR-4) yolunu aktive eder ve inflamatuvar sitokin üretimine neden olur. Sonuçta Kalsitonin-mRNA'nın transkripsiyonunu ve vücuttaki birçok dokudan PCT salınımı uyarılır (Leli ve ark., 2015). Bununla birlikte etkenin türü de önemlidir. *Chlamydia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında insan serum PCT düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde, *Escherichia coli*, *Pneumocystis carinii*, *Leptospira* ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında ise 5-2 ng/ml olduğu, *Coxiella burnettii*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella*, enfeksiyonlarda 1 ng/ml'nin altında olduğu bildirilmiştir (Delèveaux ve ark., 2003).

Viral enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan hücre parçaları, büyük miktarlarda interferon gama (IFN- γ) salgılanmasına neden olur (Melendi ve ark., 2007). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında salınan IL-1 β ve TNF- α 'nın aksine, IFN- γ CALC-I gen transkripsiyonunu uyarmaz. Adiposit hücre kültürü modelinde IL-1 β ile PCT seviyesinin saatte 15.2 kat arttığı, ancak PCT sentezinin IFN- γ tarafından bloke edildiği bildirilmiştir (Linscheid ve ark., 2003). Bu bulgu, bakteriyel kontaminasyonla karışan viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinin çok fazla yükselmediğini açıklamaktadır. Çünkü viral enfeksiyonlarda konakçı T yardımcı lenfositleri, IL-1 β sentezi üzerinde olumsuz bir geri besleme etkisi olan IFN- γ 'yi üretmeye zorlanır (Becze ve ark., 2016). Bu nedenle IL-1 β 'nin inhibisyonu yoluyla etki gösterebilir.

Mantarın hücre duvarındaki β -glukan ve mannosidazlar, mantar enfeksiyonlarında IFN- γ ve IL-17 sentezini uyarır. Bu sitokinler, PCT sentezinin bloke edilmesine yol açar. Bu nedenle mantar enfeksiyonlarında PCT düzeyi oldukça düşüktür. Bununla birlikte, hem bakteriyel hem de fungal ajanların neden olduğu karışık enfeksiyonlar, IFN- γ ve IL-17'nin bloke edici etkilerinin üstesinden gelir. Bu nedenle karışık bakteri ve mantar enfeksiyonlarında PCT seviyeleri yükselir. Fakat

bu yükselme bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar yüksek değildir (Becze ve ark., 2016). Mantar enfeksiyonlarının yoğun bakım hastalarında 0,5 ile 1,0 ng/mL arasında değişen orta düzeyde bir artışa neden olduğunu bildirilmiştir (Montagna ve ark., 2011). Sonuç olarak, serum PCT düzeyi, invaziv mantar hastalığı ile bakteriyel enfeksiyon arasında ayırım yapmak için bazı yararlı klinik bilgiler sağlayabilir (Dou ve ark., 2013).

Bakteriyel enfeksiyonlar dışında bazı klinik durumlar PCT'de artışa neden olabilir. İnsanlarda en sık görülen vakalardan biri tümörlerdir. Tiroid bezinin medüller karsinomu, akciğerin küçük hücreli karsinomu, bronşiyal karsinom ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörleri PCT düzeylerinin yükselmesine neden olur. Akut çoklu organ yetmezliği, majör yanıklar, akut steril pankreatit, şiddetli travma veya majör abdominal veya kardiyotorasik cerrahi gibi enfeksiyöz olmayan şiddetli inflamatuvar uyaranların etkisiyle de artar (Becze ve ark., 2016). Ayrıca Kawasaki hastalığı (Okada ve ark., 2004), graft-versus-host hastalığı ve T-hücresi antikor infüzyonu (Dornbusch ve ark., 2008) veya sıcak çarpması (Aggarwal ve Schauer, 2013) ekstratiroidal dokuda PCT üretimine neden olur. TNF- α ve salınan sitokinler veya doku hasarı ile ilgili diğer moleküllerin PCT sentezini uyardığı kabul edilir. Prokalsitonin düzeyi ilk 24-48 saatte yükselir ve daha sonra düşer (Becze ve ark., 2016). Ayrıca yeni doğanda PCT düzeyi ilk birkaç gün fizyolojik olarak yüksektir. Bunun nedeni, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin, gastrointestinal sisteme yerleşen mikrobiyotaya verdiği yanıt olabilir (Matur, 2017).

PCT, bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste artarken, viral enfeksiyonlarda artmadığının anlaşılmasından sonra klinikte etkili bir tanısal biyobelirteç haline geldi (Muller ve ark., 2001). PCT artış düzeyi yaygın bakteriyel enfeksiyonlarda, enfeksiyöz olmayan yangı, doku hasarı veya cerrahi operasyon sonrası dönemde farklılık göstermektedir. Ayrıca enfeksiyonun derecesini belirlemede etkin bir şekilde kullanılmaktadır. PCT düzeyi 2-10 ng/ml arasında ise sepsisi, 10 ng/ml üzerinde ise ağır sepsisi gösterirken, 0,2 ng/mL altında olması sepsis veya sistemik inflamasyon olmadığını gösterir (Chivate ve ark., 2016). PCT, C-reaktif protein (CRP), sitokinler veya sedimantasyon hızı gibi kliniklerde kullanılan diğer spesifik olmayan biyobelirteçlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle daha

avantajlıdır. Enfeksiyon sırasında PCT seviyesinin artışı oldukça belirgin ve artış süresi daha kısadır (Lee, 2013).

Sepsisin yokluğunda, PCT'nin indüksiyondan sonraki 2-3 gün içinde normalleşmesi, hastaların izlenmesinde 3-7 gün boyunca yüksek kalan CRP'den potansiyel olarak daha yararlı olduğu bildirilmiştir (Schneider ve Lam, 2007). Bununla birlikte PCT'nin stabilitesi, TNF-a ve IL-6 gibi sitokinlerde sıklıkla olduğu gibi, erken bir tepe ve düşüşün kaçırılmamasını sağlar. PCT, antibiyotik kullanıp kullanmamaya karar vermek için önemli bir parametredir. Ayrıca verilen antibiyotiğin faydalı olup olmadığına karar vermek ve tedavinin sonunu belirlemek için kullanılır. Yarılanma ömrü kısa olduğu için iyileşme dönemi başladığında PCT düzeyi hızla düşer. İyileşme süreci başladıktan 24 saat sonra PCT düzeyi %30 oranında azalır (Hatzistilianou, 2010). PCT enfeksiyöz hastalıklarda prognozu izlemek için bir biyobelirteç olarak kullanılır. Septik hastalarda artan PCT düzeyi prognozun iyi olmadığını gösterir. Öte yandan PCT'nin düşmesi uygulanan tedavinin başarılı olduğunu gösterir (Mehanic ve Baljic, 2013). Plazma PCT seviyesinin glukokortikoidler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, nötropeni, immünosupresyon, viral hastalıklar ve böbrek rahatsızlıklarından etkilenmemesi çok faydalıdır. Bu nedenle PCT, diğer klinik biyobelirteçlere kıyasla daha öndedir.

PCT kliniklerde sepsis başta olmak üzere sık görülen bakteriyel hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca enfeksiyonun viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu hakkında bilgi verir. PCT düzeyi de çeşitli klinik durumlar için kullanılan bir parametredir. PCT'nin kullanıldığı başlıca klinik durumlar; akut pankreatitte enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısı, yüksek ateşli idiyopatik enfeksiyon hastalıklarının etiyolojisinin belirlenmesi, otoimmün hastalıklarda etkenin bakteriyel mi viral mi olduğunun belirlenmesi, immün sistemi baskılayan hastalıkların onkoloji ve hematolojide izlenmesi, kemoterapi sonrası nötropenik hastaların izlenmesi, transplantasyon sonrası akut organ reddi veya viral enfeksiyon ile bakteriyel enfeksiyon arasındaki ayırıcı tanının belirlenmesidir (Ertugrul ve Ertugrul, 2005). Serum PCT ve laktatın birlikte değerlendirilmesi viral ve bakteriyel menenjit ayırımında en güvenilir parametredir. Cerrahi, şiddetli travma, ısı şoku, yanıklar, uzun süreli kardiyojenik şok ve şiddetli SIRS, PCT'de yükselme ile ilişkili olduğuna dikkat

etmek önemlidir (Meisner ve ark., 2001). Bakteri yokluğunda proinflamatuvar mediatörlerin yukarı regülasyonu muhtemelen bu artışın nedenidir. Bununla birlikte, bu hastarda PCT eliminasyon kinetiği hızlı bir düşüş gösterir. Bu nedenle kalıcı olarak yükselmiş PCT konsantrasyonları sepsis veya septik komplikasyonları diğer koşullardan ayırt etmek için kullanılabilir (Floras ve ark., 2014).

Cho JG ve ark. (2021), yaptığı çalışmada, bakteriyel enfeksiyonu olan hasta kedilerin medyan serum PCT seviyeleri, sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında önemli düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde PCT ve mutlak nötrofil sayısının, heparin bağlayıcı proteinle (HBP) kıyaslandığında daha spesifik olduğu tespit edilmiştir. PCT'nin mutlak nötrofil sayısından daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, PCT'nin kedilerde bakteriyel enfeksiyonları ve enfeksiyöz olmayan inflamasyonu ayırt etmek için destekleyici bir tanısal belirteç olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir. (Cho ve ark., 2021).

Matur ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada bakteriyel enfeksiyon şüpheli kedilerin serum PCT düzeyi ve PCT mRNA ekspresyonun viral enfeksiyonu olanlardan daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bakteriyel enfeksiyon şüpheli grupta, hayatta kalmayan kedilerde serum PCT düzeyi ve PCT mRNA ekspresyonu, hayatta kalan kedilere göre daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Viral enfeksiyon grubunda hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında serum PCT seviyeleri ve mRNA ekspresyonu açısından anlamlı bir fark belirlememişlerdir. PCT ve PCT mRNA ekspresyonun kedilerde bakteriyel bir enfeksiyonu viral bir enfeksiyondan ayırt etmede etkili biyobelirteçler olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Giunti ve ark. (2010), Klinik SIRS teşhisi konan, parvovirüs (n=5), bakteriyel sepsis (n=3) veya neoplaziden (n=1) ölen 9 köpek ve sağlıklı 5 köpekten elde edilen tiroid, karaciğer, dalak ve akciğer dokularında PCT geninin ekspresyonunu incelemiştir. CALC-1 geninin sağlıklı köpeklerde sadece tiroide eksprese edildiğini, diğer dokularda eksprese edilmediğini bulmuşlardır. CALC-1 geni, 9 hastalıklı köpekten sırasıyla 6'sında dalak, 4'ünde akciğer ve 3'ünde karaciğerde eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, enfeksiyöz olmayan orjinli SIRS'lı bir köpeğin tiroid, dalak ve akciğer dokularında CALC-1 gen ekspresyonu rapor

edilmiştir. Bu bulgular nicel olmadığından, septik ve septik olmayan hayvanlar arasında ayırım yapmak için kullanılmamıştır.

Kuzi ve ark. (2008), sağlıklı ve sağlıklı köpeklerin periferik lökositlerinde PCT'nin mRNA ekspresyonunu ölçmüştür. Sağlıklı köpekler enfeksiyöz, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar, neoplastik ve diğer hastalıklar olarak gruplandırılmıştır. Sağlıklı köpeklerde PCT mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, ancak enfeksiyöz, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar ve neoplastik gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını tespit etmişlerdir. Ekstratiroidal PCT'nin hastalıklar sırasında esas olarak parankimal dokularda sentezlendiği, lökositlerdeki sentezinin sınırlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bildiğimiz kadarıyla, köpeklerde yapılan çok sınırlı sayıda çalışmada serum PCT düzeyi ölçülmüştür. Çünkü insan peptidi ile sekans farklılıkları nedeniyle insan PCT'si için geliştirilmiş analiz yöntemleri köpek PCT'sinin çapraz reaktivitesini engellemektedir. Köpek PCT geni klonlanmış ve eksprese edilmiştir. Kuzey Carolina Eyalet Üniversitesi ile işbirliği içinde Floras ve ark. (2014) tarafından klinik kullanım için bir köpek spesifik kantitatif PCT ELISA'nın üretilmesi için saflaştırılmıştır. Bununla birlikte, testin septik enfeksiyon ve septik olmayan SIRS arasında ayırım yapmada başarısız olduğu bildirilmiştir. Ancak Floras ve ark. (2014), köpeklerde serum PCT düzeyini ölçen ticari ELISA kitlerinden birinin test içi değişkenliğinin %18,9-77,4 ve testler arası değişkenliğinin %56,1-79,5 arasında olduğunu ve bu nedenle bu kitin köpeklerde PCT ölçümü için uygun olmadığını bildirmiştir. Bunun aksine köpeklere endotoksin uygulamasından sonra serum PCT düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2008). Babesia canis enfeksiyonu olan köpeklerde serum PCT seviyesinin araştırıldığı başka bir çalışmada serum PCT seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (Brkljac ve ark., 2014).

İntravenöz LPS verilen atlarda PCT kinetiğini incelendiği bir çalışmada plazma PCT değerinin yükseldiği ve LPS infüzyonundan 24 saat sonra yüksek seviyede kaldığı bildirilmektedir (Bonelli ve ark., 2017). Ekstratiroidal PCT sentezi, LPS uyarısından 6 saat sonra en yüksek noktaya ulaşırken, atlarda bu sürenin daha uzun olduğu ve en yüksek seviye uyarıdan 24 saat sonra ulaştığı belirlenmiştir. (Brunkhorst ve ark., 1998; Dandona ve ark., 1994). PCT seviyesi başlangıçta 28,5

ng/ml ve 24 saat sonra 271 ng/ml tespit edilmiş ve insandakine benzer şekilde kademeli olarak artmıştır. PCT düzeyi insanda fizyolojik durumda saptanamayacak kadar düşük olmasına karşın, atlarda PCT düzeyinin fizyolojik durumda bile yüksek olduğu izlenmiştir. Bu fark muhtemelen tür farklılığından kaynaklanmaktadır. Atlarda normal bağırsak florası, büyük miktarlarda gram negatif bakterilerden oluşur ve bu nedenle normalde atların bağırsak lümeninde, özellikle arka kalın bağırsakta fazla miktarlarda LPS bulunur (Costa ve ark., 2015). Ayrıca sağlıklı atlarda az miktarda LPS sağlam mukozal bariyeri geçebilir ve portal dolaşıma ve karaciğere ulaşabilir (Dicks ve ark., 2014). Bu küçük miktardaki LPS, atlarda biraz daha yüksek bazal PCT konsantrasyonlarına yol açabilir (Bonelli ve ark., 2017).

PCT çalışmaları diğer evcil hayvanlara göre atlarda daha fazladır. Septik ve septik olmayan taylar arasında lökosit PCT mRNA seviyelerinde önemli bir farkın olmadığını bildirilmektedir (Pusterla ve ark., 2006). Bu nedenle, lökositlerdeki PCT gen ekspresyonu, atlarda septik ve septik olmayan inflamatuvar hastalıkları ayırt etmek için kullanılamaz. Diğer yandan Rieger ve ark. (2014) septik atlarda PCT düzeyinin 2.593 ile 198.520 ng/mL arasında değiştiğini ancak kontrol grubunda 47 ng/mL olduğunu, bu nedenle atlarda sepsis tespitinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Teschner ve ark. (2015) endotoksemiye bağlı kolik gelişen atlarda PCT düzeyinin oldukça yüksek olduğunu saptamıştır (kontrol grubunda 385.3 ng/ml, endotoksik grupta ortalama 90.625 ng/ml, maksimum: 227.989 ng/ml, minimum: 24 ng/ml). Benzer şekilde, Bonelli ve ark. (2015), SIRS'li atlarda PCT düzeyinin önemli ölçüde artırdığını (Sağlıklı: 28 ± 20.32 pg/ml ve SIRS: $197.0 \pm 117,0$ pg/ml) saptamıştır. Buna ek olarak SIRS grubundaki PCT düzeyinin hastalık grubundan farklı (strangüle bağırsak lezyonu: 232 ± 155 pg/ml, strangüle olmayan bağırsak lezyonu: 148 ± 79 pg/ml, diyare veya kolit: 168 ± 79 pg/ml plöropnömoni: 217 ± 155 pg/mL) olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada pnömopatisi olan atlarda (Sağlıklı atlar 13.94 ng/mL, sağlıklı atlar 174.46 ng/mL) plazma PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Barton ve ark., 2016).

Sağlıklı sığırlarda serum PCT düzeyinde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış, ancak yeni doğan buzağların PCT düzeyi genç ve yetişkin sığırlara göre daha yüksek bulunmuştur (Ercan ve ark., 2014). Ayrıca aynı

araştırmacılar, sepsisemik kolibasilozlu yeni doğan buzağılarda PCT konsantrasyonlarının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve PCT ile TNF- α ve INF- γ gibi proinflatuvar sitokinler arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Ercan ve ark., 2016).

2.4. Serum Amiloid A

SAA, 12 kDa moleküler ağırlıkta plazmada yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile ilişkili majör bir akut faz proteinidir (Eklund ve ark., 2012). Diğer akut faz proteinleri gibi, sağlıklı kedilerde normal fizyolojik konsantrasyonları son derece düşüktür (<10 mg/l) (Pradeep, 2014). Ancak sağlıklı hayvanlarda başlangıç SAA seviyeleri genellikle yaşlı kedilerde ve dişi kedilerde daha yüksektir (Kann, 2012). Sistemik inflamasyon veya enfeksiyon mevcut olduğunda, kandaki SAA konsantrasyonu normal seviyelerinin 10-100 katı artar. Kandaki bu artış, inflamatuvar koşulların başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra saptanabilir (Ceron, 2005). Sağlıklı kedilerde dolaşımdaki SAA konsantrasyonları düşüktür ve inflamatuvar bir uyarıdan sonra hızla artarak 24-48 saat sonra maksimum konsantrasyonlara ulaşır (Kajikawa ve ark., 1999; Sasaki ve ark., 2003). SAA'nın yarı ömrü kısadır (yaklaşık 20-24 saat), yani inflamatuvar durumlar bir kez azaldığında, kandaki SAA konsantrasyonu 48-72 saat içinde hızla normal fizyolojik koşullarına döner (Kajikawa 1999). SAA, ateş ve lökosit artışı gibi klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce kandaki erken ve hızlı artışı nedeniyle kedilerde sistemik inflamasyon ve enfeksiyon için hassas bir belirteçtir (Paltrinieri, 2008). SAA konsantrasyonları genellikle FIP ve akut pankreatit gibi inflamatuvar hastalıkları olan kedilerde ve ayrıca cerrahi travma sonrasında belirgin şekilde yükselir (Sasaki ve ark., 2003). FIP'li kedilerin çoğunda yüksek SAA konsantrasyonları olmasına rağmen, istisnalar meydana gelir ve düşük SAA konsantrasyonu tanıyı dışlamak için kullanılamaz (Sasaki ve ark., 2003). Diabetes mellitus ve hipertiroidizm gibi tipik olarak sistemik inflamasyonla ilişkili olmayan hastalıkları olan kedilerde yüksek SAA konsantrasyonları bildirilmiştir (Tamamoto ve ark., 2008). SAA konsantrasyonunun belirlenmesi inflamasyonun nedeni hakkında bilgi sağlamaz.

Septik ve septik olmayan inflamasyonlu kedilerde yapılan bir çalışmada, SAA konsantrasyonundaki değişiklikler iki grup arasında ayırım yapmak için etkili olmadığı bildirilmiştir (Troia ve ark., 2017). İnsanlarda, SAA sadece mevcut inflamasyonun bir belirteci değil, aynı zamanda neoplazi ve diyabet gibi hastalıklar için prognostik bir belirteçtir (Gilmore ve ark., 2001; Kimura ve ark., 2001; Vestra ve ark., 2005). Benzer şekilde kedilerde, SAA konsantrasyonu inflamatuvar hastalıkların yanı sıra, aynı zamanda diyabetes mellitus, hipertiroidizm, neoplastik ve inflamatuvar olmayan hastalıklarda artar (Tamamoto, 2008). Ayrıca diyabetli ve metabolik sendromlu insanlarda yüksek SAA konsantrasyonları rapor edilmiş ve SAA konsantrasyonunun bu hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (Lee ve ark., 2006; Vestra ve ark., 2005). Serum amiloid A konsantrasyonunun diyabette kardiyovasküler bozukluklar ve nefropati (Wakabayashi ve ark., 2006) gelişimi ile ilişkili olduğu görülmektedir ve bu eşzamanlı hastalıkların prognozu etkilediği düşünülmektedir (Tamamoto, 2008).

SIRS'lı, sepsisli ve travmalı kedilerde SAA'nın tanısal ve prognostik potansiyelinin araştırıldığı bir çalışmada toplam 56 SIRS'lı kedi (travma=27; sepsis n=29)ve sağlıklı kontroller (n=18) karşılaştırılmıştır. SAA konsantrasyonunun, SIRS'lı kedilerde kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığı belirlenmiş ve bu türde sistemik inflamasyonu saptama potansiyelinin olduğu bildirilmiştir. Sepsis grubuna ait kedilerde önemli ölçüde daha yüksek SAA değerleri tespit edilmiş ancak septik kedileri ayırt etmek için kesim değeri SAA >81mg/L belirlenmiş ve ROC analizine göre gücünün orta düzeyde (AUC=0.76) olduğu tespit edilmiştir (Troia ve ark., 2017).

Yapılan güncel bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, gingivostomatitis, gastroenterit, pankreatit, hepatit/kolanjit, kronik böbrek hastalığı, alt idrar yolu hastalıkları, pyometra, ketoasidoz, kedi enfeksiyöz peritoniti, travmatik hastalıklar, katı tümör ve yuvarlak hücreli tümörü olan kedilerin SAA konsantrasyonları aynı yaştaki sağlıklı kedilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Kardiyomiopati, hipertiroidizm ve diabetes mellitus olan kedilerin SAA konsantrasyonlarının, sağlıklı kedilere göre önemli ölçüde değişmediği bildirilmektedir. Bununla birlikte FeLV pozitif, FIV pozitif, FeLV/FIV pozitif ve

FeLV/FIV negatif kedilerin her bir grubu arasında SAA konsantrasyonunda önemli bir farkın olmadığı belirlenmiştir (Masashi Yuki ve ark., 2020).

SAA konsantrasyonunun prognostik belirteç olarak değerlendirildiği bir çalışmada neoplastik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve diğer hastalıklara sahip toplam 175 kedi geriye dönük olarak taranmış ve mortalite ile ilgili takip verileri de dahil olmak üzere bu kedilerin tıbbi kayıtları incelenmiştir. Kediler SAA konsantrasyonuna göre 2 gruba ayrılmış ve her bir grup arasındaki sağkalım farklılıkları değerlendirilmiştir. Yükselmiş SAA ($>0.82\text{mg/l}$) grubundaki kedilerin medyan sağkalım süreleri, SAA ($\leq 0.82\text{mg/l}$) grubunda ($P<0.001$) belirgin olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca, çok değişkenli analiz ile SAA konsantrasyonu, çeşitli hastalıklara sahip kedilerde anlamlı ve bağımsız bir prognostik belirteç ($P = 0.015$) olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte hastalıklı kedilerde SAA konsantrasyonunun, tanıdan bağımsız olarak prognozun yararlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Tamamoto ve ark., 2013).

SAA konsantrasyonunu belirlemek ve klinik uygulamalarda insan SAA türbidimetrik immünoassay yönteminin kedilerdeki SAA konsantrasyonunu ölçmek için kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalıklı kedilerin ($n=263$) SAA konsantrasyonunun sağlıklı kedilerdekine ($n=26$; $0.0\text{-}0.9\text{ mg/l}$) kıyasla önemli ölçüde arttığı ($P<0.01$; $0.0\text{-}88.9\text{ mg/l}$, ortalama: 7.52mg/l , ortalama: 0.14mg/l), hastalıklı kedilerde SAA ve WBC arasında korelasyon gözlenmediği ve SAA konsantrasyonunun ovariositektomi sonrası AGP konsantrasyonundan daha hızlı ve belirgin şekilde değiştiği bildirilmektedir. İnsan SAA türbidimetrik immünoassay yönteminin kedi SAA konsantrasyonunun belirlenmesinde yararlı olduğu ve WBC'ye ek olarak SAA konsantrasyonunun ölçülmesinin, inflamasyonu saptamak için rutin bir test olarak kliniklerde kullanılmasının faydalı olacağı ileri sürülmektedir (Tamamoto ve ark., 2008).

2.7. Trombomodulin

TM, orijinal olarak vasküler endotelde hücre yüzeyinde eksprese edilen ve tek zincirli tip 1 transmembran glikoproteinidir (Okamoto ve ark., 2012, Sadler ve ark., 1993). İlk kez Esmon ve ark. (1982), tarafından keşfedilen (Conway ve ark., 2011) ve ağırlıklı olarak endotelde eksprese edilen TM, pıhtılaşma sistemini düzenleyerek vasküler homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynar (Watanabe ve ark., 2020). Hemostaz, tromboz, inflamasyon, kanser ve embriyogenez dahil olmak üzere çeşitli önemli biyolojik süreçlere katılır (Kim ve ark., 2016). TM, endotel hücrelerinde protein C'nin trombin katalizli aktivasyonu için bir kofaktör olan tip I transmembran glikoproteinidir. Bu protein, kromozom *20p12-cen* üzerinde bulunan bir intronsuz gen (THBD) tarafından kodlanır. Makrofajlar, monositler, trombositler, nötrofiller ve mezotelyal hücreler dahil olmak üzere birçok çeşitli hücrede bulunur.

Endotelial TM'nin moleküler ağırlığı yaklaşık 74 kDa olup 557 amino asitten oluşur. TM'nin yapısını oluşturan toplam beş alan vardır. N-terminalinden başlayarak bu alanlar, lektin benzeri alan (TMD1), epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan (TMD2), serin/treonin bakımından zengin alan (TMD3), transmembran alanı (TMD4) ve bir sitozolik kuyruktur (TMD5). TM'nin farklı etki alanlarına sahip olması nedeniyle birçok biyolojik işlevi vardır. TM'nin lektin benzeri alanı(TMD1), iltihaplanma, tümör büyümesi ve hücre adezyonu ile ilgilidir. Lipopolisakkarit (LPS) ve yüksek mobiliteli grup kutu 1 proteini dahil olmak üzere proinflamatuvar uyarıları hedeflerine ulaşmadan önce bağlayarak antiinflamatuvar etki gösterir. TMD2 alanı, TM'nin pıhtılaşma önleyici ve fibrinoliz fonksiyonlarının yeridir. TM'nin antikoagülasyon ve antiinflamasyon için protein C ve fibrinoliz için trombinle aktive olan fibrinolitik inhibitör (TAFI) aktivasyonuna izin verir. TMD2 alanı pıhtılaşma işlevine ek olarak mitojenik aktiviteye sahiptir. TMD3 alanı, kondroitin sülfatın (CS) bağlanması için ek kısımları içeren serin/treonin açısından zengin bir bölgedir. Biri CS'li ve diğeri CS'siz olmak üzere iki tür membran TM vardır. TM'nin CS kısmı, trombin-trombomodulin kompleksi tarafından protein C aktivasyonunun arttırılması için önemlidir. TMD4 alanı, TM'yi hücre zarına tutturur ve böylece tip I zar proteini olma özelliğini vermiş olur. TMD5 alanı, TM'nin multimerize etme yeteneğinde rol oynayan küçük bir sitoplazmik kuyruk bölgesidir.

Hücre yüzeyinde bir zar proteini olmasının yanında kan, idrar ve diğer biyolojik sıvılarda dolaşan TM parçaları bulunur. TM'nin bu parçaları, transmembran alanından yoksundur ve çözünür TM (sTM) olarak bilinir. Bunlar, proteoliz veya kimyasal ve fiziksel stres yoluyla membran TM'den türetilirler.sTM, varlığı hastalığa göre değişebilen farklı moleküler ağırlıktaki parçalardan oluşur (Boron ve ark., 2022).

Büyük oranda endotelde eksprese edilen TM, pıhtılaşma sistemini düzenleyerek vasküler homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynar. İntravasküler yaralanma inflamasyon, hasarlı endotelyum aracılı prokoagulant sinyaller, nekrotik endotelial ve kan hücrelerinden meydana gelen, hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMPs) ve DAMP aracılı inflamasyon tarafından indüklenen karmaşık bir fizyolojik süreçtir (Kanako ve ark., 2020). Sistemik inflamasyonun etkisiyle, kan pıhtılaşma kaskadı, pıhtılaşma kademesinin temel efektörü olan yüksek düzeyde trombin yükseltir ve üretir. Aşırı trombin oluşumunu önlemek için doğal antikoagülan mekanizmalar etkinleştirilir. TM, vasküler endotel hücrelerinin yüzeyinde bir trombin reseptörü görevi görür. TM'nin trombine bağlanması, trombinin fibrinojenin fibrine dönüştürülmesindeki etkisini ve pıhtılaşma faktörü V, VIII ve trombosit aktivasyonunu önemli ölçüde azaltır.Trombin-TM kompleksi, protein C'nin aktivasyonunu serbest trombinden yaklaşık 1000 kat daha hızlı katalize eder. Aktive protein C, aktive olan pıhtılaşma kofaktörü V ve VIII'yı proteolitik olarak inaktive eder, böylece pıhtılaşma sisteminin amplifikasyonunu inhibe eder (Esmon, 1987; Esmon, 1989; Weiler ve Iserman, 2003).

TM'nin doğal antikoagülan sistemde önemi, endotelyuma özgü TM' den yoksun olan transgenik farelerin arteriyel ve venöz dolaşımda ciddi derecede spontan tromboz geliştirdiği ve kaçınılmaz olarak hayvanın ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (Iserman 2001). Bununla birlikte TM düz kas hücresi (Tohda ve ark., 1998), trombosit (Suzuki ve ark., 1988), monosit (McCachren ve ark., 1991) ve kardiyomiyositte (Li ve ark., 2010) eksprese edilir. TM ayrıca bazı kanser hücrelerinde ifade edilir ve kanserin büyümesini ve metastazını etkiler (Zhang ve ark., 1998, Horowitz ve ark., 2011).Bu hücrelerde TM'nin varlığı, TM'nin biyolojik fonksiyonunun antikoagülasyonla sınırlı olmadığını göstermektedir (Van de Wouwer

ve ark., 2004).İşlevsel olarak, TM'nin (TMD2) ikinci alanının dördüncü, beşinci ve altıncı EGF benzeri yapılarını içeren bölge, trombin bağlanmasından ve protein C aktivasyonundan sorumludur. Lektin benzeri alan (TM'nin ilk alanı, TMD1), TM'nin pıhtılaşma önleyici aktivitesinde hiçbir rol oynamaz. İlk çalışmalar TM'nin bir antikoagülan olduğunu ileri sürmüştür. Ancak son çalışmalar TM'nin, özellikle TMD1'in inflamatuvar süreci modüle edebildiğini ve güçlü antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Li ve ark., 2012).

TM seviyelerinin 3 ila 300 ng/ml aralığında değiştiği, normal seviyelerin $3,1\pm 1,3$ ng/ml olduğu bildirilmektedir (Califano F ve ark., 2000). İnsanlarda ve laboratuvar hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda, hemostatik bozukluklar (DIC, tromboz, vb) sırasında ve endotel hasarına neden olan birçok hastalık sürecinde (diabetes mellitus, lupus eritematosus ve atopi gibi) TM düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu tür hastalıkların temel özellikleri enfeksiyon ajanlarının doğrudan etkisine ya da bağışıklık aktivitesine bağlı olarak mikro ve makro anjiyopatilerin bulunmasıdır (Pumarola ve ark., 1991).Yine güncel bir çalışmada, TM'deki bu bölgenin, sepsisin ileri dönemindeki ağır organ hasarına katkıda bulunan HMGB1 (high mobility group box 1) proteinini bağlayarak etkisiz duruma getirdiği gösterilmiştir (Abeyama ve ark., 2005). Plazma trombomodulin konsantrasyonu juvenil romatoid artrit, sistemik sklerosis, polimiyozit, dermatomyozit ve romatoid artrit hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve yüksek TM düzeyleri tedavi ile düşmüştür (Ohdama ve ark., 1994).

Trombomodulinin kedilerde hiperkoagülabilité durumunun bir belirteci olarak kullanılabileceğini amaçlayan, farklı klinik seviyelerde primer kardiyomiyopatilerden etkilenen kedilerdeki plazma trombomodulin konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada trombomodulin plazma düzeyinin ortalama standart sapması sırasıyla sağlıklı kedilerde ve asemptomatik kedilerde 5.1 ± 1.2 ng/ml ve 4.6 ± 1.3 ng/ml düzeyinde belirlenmiştir. Semptomatik kedilerde, kontrol grubuna ($p<0.01$) ve asemptomatik kedilere ($P <0.05$) göre daha düşük düzeylerde TM konsantrasyonu (3.86 ± 1.2 ng/ml) tespit edilmiştir (Ciaramella ve ark., 2004).

Çeşitli sistemik inflamatuvar hastalıkları olan köpeklerden alınan dokularda endotelial TM ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, sistemik inflamasyonu olan köpeklerde akciğer, dalak ve karaciğerde TM ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2016). Babesiosisli köpeklerde yapılan bir çalışmada, sağlıklı köpeklere kıyasla TM konsantrasyonlarının babesiosisli köpeklerde arttığı belirlenmiştir. Tedaviden sonra, enfekte köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla TM konsantrasyonlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Kules ve ark., 2017). Köpeklerde Leishmania hastalığına bağlı olarak TM düzeyinin önemli derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Sağlıklı köpeklerde plazma trombomodulin düzeyleri 2.51 ± 0.5 ng/ml iken leishmaniasisli köpeklerde 3.27 ± 0.8 ng/ml düzeyinde belirlenmiştir.(Pumarola ve ark., 1991). Sepsisli buzağılarda trombomodulin ve pentraksin-3 seviyelerinin incelendiği bir çalışmada sepsisli buzağılarda trombomodulin serum konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Aygün ve ark., 2018).

Pediyatrik hastalarda yoğun bakım ünitesinde sepsisin tanı ve prognozunda serum trombomodülinin incelendiği bir çalışmada, serum trombomodulin düzeyinin sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis ve ağır sepsis olanlarda kontrollere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte serum trombomodulin seviyesinin ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Serum trombomodülinin, pediyatrik sepsis için umut verici bir belirteç ve pediyatrik erken sepsis tanısında oldukça değerli olduğu bildirilmektedir (Khattab ve ark., 2020).

2.8. D-Dimer

D-dimer, trombin, faktör 13 ve plazmin enzimleri tarafından fibrinin ardışık olarak parçalanması sonucu oluşan fibrin bozunmasının en küçük ve en son ürünüdür. D-dimer molekülü, iki çapraz bağlı D fragmanından oluştuğu için bu şekilde adlandırılmıştır. İlk olarak 1970'lerde tanımlanmış ve izole edilmiştir (Gaffney, 1973; Olson, 2015). Nispeten stabildir ve 180kDa moleküler ağırlığa sahiptir.

Fibrinoliz sırasında üretilmesine rağmen, trombin aktivitesinin ve fibrin döngüsünün bir belirtecidir. Böylece hem hemostazı hem de fibrinolizi yansıtır. D-dimer yaklaşık 8 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve trombüs oluşumundan yaklaşık 2 saat sonra kanda saptanabilir hale gelir. Bununla birlikte, D-dimer, pıhtılaşma aktivitesi için kullanışlılığı sınırlıdır ve spesifik bir belirteç değildir. Bunun nedeni, pıhtılaşma ve iltihaplanma arasındaki yakın ilişki ve pıhtılaşma kademesindeki birkaç aktörün bu sistemlerin her ikisinde de yer almasıdır. Yeni geçirilmiş cerrahi operasyonlardan sonra, aritmiler, hamilelik, travma, enfeksiyon, kalp krizi ve bazı kanserler gibi fibrinin oluştuğu ve ardından parçalandığı veya karaciğer sirozu gibi fibrinin normal olarak temizlenmediği durumlarda yüksek seviyeler görülebilir.

D-dimer düzeyleri insanlarda yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Bununla birlikte aterosklerotik yük ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fizyolojik hemostaz, vasküler yaralanma veya travma sonrası aşırı kanamayı önlemek için koruyucu bir yanıttır. Tromboz, arteriyel veya venöz sistemde trombüs oluşumuna yol açan dengesiz bir hemostazı gösterir Trombin fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırdıktan sonra, monomerler hizalanır ve aktive edilmiş faktör XIII, kalsiyum ve trombositlere kovalent bağlar aracılığıyla çapraz bağlanmaya izin verilir. Plazmin, çapraz bağlı fibrini, D-dimerler de dahil olmak üzere fibrin bozunma ürünlerine indirger. Monoklonal antikorlar kullanılarak ölçülebilir ve spesifik hasta popülasyonlarında tromboembolik hastalıkları dışlamak için veya DIC izlenmesi için bir tanı testi olarak hizmet eder (Evangelos ve ark., 2015). Dissemine intravasküler pıhtılaşma (DIC), neoplazi, sepsis, pankreatit ve sıcak çarpması gibi yaygın hastalıkların klinik seyrini karmaşıklaştıran, potansiyel olarak yıkıcı bir hemostatik defektir. DIC tanısı, trombositopeni, uzamış pıhtılaşma süreleri, düşük antitrombin (AT) aktivitesi ve artan fibrin-fibrinojen bozunma ürünleri (FDP) konsantrasyonu dahil olmak üzere hemostazdaki çoklu anormalliklerin laboratuvarında belirlenmesine ve DIC için yüksek klinik şüpheyeye dayanır (Stokol ve ark., 2000).

DIC'nin altında yatan patogeneze, sistemik trombin ve plazmin üretimi ile pıhtılaşma ve fibrinolizin yaygın aktivasyonudur (Stokol ve ark., 2000). Plazma D-dimer seviyeleri uzun süreler boyunca sabit kalır ve fibrinolitik durumu değerlendirmek için tek bir ölçüm yeterli olabilir. D-dimer seviyelerinin ırksal/etnik

farklılıklar ile birlikte yaş ve fonksiyonel durumla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu tür değişiklikler, endojen fibrinolitik sistemin aktivasyonunun koroner arter tıkanıklığından yıllar önce meydana gelmektedir (Carl Pieper ve ark., 2000). D-dimer tespiti için çeşitli testler ticari olarak mevcuttur ve veteriner hekimlikte klinik kullanım için sadece birkaçı test edilmiş ve onaylanmıştır. Birkaç tipte ticari D-dimer testini karşılaştıran çalışmalarda, teşhis performansının hem insanlarda hem de hayvanlarda kitler arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (Christian Be' dard ve ark., 2007).

D-dimer, patolojik tromboz veya tromboembolizm ile ilişkili durumlar olan sepsis ve kalp hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları olan kedilerde değerlendirilmiştir. D-dimer konsantrasyonları septik olmayanlara göre septik kedilerde daha yüksek olduğu, ancak septik kedilerin sadece %18'i klasik DIC laboratuvar kriterlerini sağladığı bildirilmektedir (Klainbart ve ark., 2017). Kalp hastalığında, sağlıklı kedilere kıyasla asemptomatik hipertrofik kardiyomiyopatili kedilerde D-dimer konsantrasyonlarının yükselmediği bildirilmektedir (Bédard ve ark., 2007). Saptanabilir trombüs veya akut aort tromboembolizmi olan kedilerde D-dimer konsantrasyonları tutarlı bir şekilde artmadığı tespit edilmiştir (Stokol ve ark., 2008). Klasik DIC kriterleri olan ve olmayan hasta kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, DIC olan kedilerin %75'inde, DIC olmayan kedilerin %44'ünde ve üstelik sağlıklı kedilerin %33'ünde D-dimer konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. (Tholen ve ark., 2009). Bu nedenle, kedilerde tromboz tespiti veya DIC teşhisi için D dimer konsantrasyonunun faydası belirsizdir.

30 Sepsisli ve 9 sağlıklı köpeğin incelendiği bir çalışmada sağlıklı köpeklere ($1.27 \pm 0.87 \text{ mg/dl}$) kıyasla sepsisli köpeklerde D-dimer seviyelerinin ($2.64 \pm 1.59 \text{ mg/dl}$) önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir (Ok ve ark., 2015).

Sepsisli ve Septik şoklu buzağılarda pıhtılaşma bozuklukları ve kardiyak biyobelirteçlerin değerlendirildiği bir çalışmada septik buzağılarda D-dimer seviyelerinin sağlıklı buzağılara göre tedavi öncesi, 24. ve 72. saatlerde önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir (Naseri ve ark., 2021).

D-dimer konsantrasyonları, özellikle inflamatuvar veya strongulasyon sonucu oluşan koşullar nedeniyle şiddetli kolikli atlarda plazmada artar (Cesarini ve ark., 2010; Cesarini ve ark., 2014; Monreal ve ark., 2000). Altta yatan DIC'in varlığı için hassas bir tanı testidir (Stokol ve ark., 2005). Bazı çalışmalarda, yüksek D-dimer seviyesi atlarda olumsuz bir prognostik gösterge olarak bildirilmektedir (Cesarini ve ark., 2010, Monreal ve ark., 2000, Nikvand ve ark., 2019). D-dimer konsantrasyonları, atriyal fibrilasyon (de Solís ve ark., 2016) ve at herpes virüsü tip-1 enfeksiyonunda (Goehring ve ark., 2013) atlarda hiperkoagülasyon belirteçleri olarak kullanılabilir. D-dimer konsantrasyonları, sepsisli atlarda eklem sıvısında ve kolikli atlarda periton sıvısı gibi ekstravasküler boşluklarda artarak ekstravasküler fibrinolizi gösterir (Delgado ve ark., 2007; Ribera ve ark., 2011; Andreassen ve ark., 2017). D-dimer konsantrasyonları, kolik cerrahisinden sonra arttığı bildirilmektedir (Feige ve ark., 2003).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini İzmir ilinde Haziran 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında Mercek Veteriner Kliniğ'in'e getirilen farklı cinsiyet, ırk ve yaşta toplam 70 kedi oluşturdu. Bu hayvanlardan klinik ve laboratuvar muayenesi yapılan sağlıklı olduğu tespit edilen 20 kedi kontrol grubunu (Sağlıklı), yoğun bakıma alınan kritik derecede hasta, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinin ve Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirme (qSOFA) kriterlerini birlikte sağlayan 50 kedi SIRS grubunu (Sepsis şüpheli) oluşturdu. SIRS grubu kediler, sonuçlarına göre yaşayan (taburcu olana kadar yaşayanlar) ve ölen (tıbbi tedaviye rağmen ölenler) olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmadaki tüm işlemler Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışma protokolüne (Etik Kurul Sertifikası No. 10.10.2018/439) göre yapılmıştır.

3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması

Araştırmaya dahil edilen hayvanların hemogram, biyokimya ve biyobelirteç analizleri için kan örnekleri tedavisi yapılmadan önce *vena jugularisten* alındı. Serum analizleri için 10 ml'lik aktivatör jelli tüp, hemogram analizi için 3 ml'lik K3EDTA'lı tüp kullanıldı. Hemogram analizleri kan alınır alınmaz yapıldı. Biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla alınan kanlar 3000 g devirde 20 dakika santrifüj edilip serumları çıkarıldı ve biyokimyasal analizler yapılana kadar -20 derecede biyobelirteç analizleri yapılana kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.1.3. Klinik Muayene

Çalışmaya dahil edilen kedilerin anemnez bilgileri alınarak genel fiziksel muayene, hemogram, hasta başı monitörizasyon (Edan iM8VET, Çin), ultrason muayenesi (Sonoscape A5, Çin) ve radyolojik (Perlong X ray, Perlong LTD., Çin)

inceleme yapıldı. SIRS ve kontrol grubunda bulunan tüm kedilerin hasta başı monitörizasyonu yapılarak sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ve oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kayıt altına alındı. Daha önce literatürde (DeClue ve ark., 2011, Brady ve ark., 2000) bildirildiği gibi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinin (rektal sıcaklık >39,7°C veya <37,8°C, kalp frekansı >225 atım/dk veya <140 atım/dk, solunum frekansı >40 nefes/dk ve total lökosit sayısı >19.500/μl veya <5000/μl) 3/4'ünü sağlayan kediler belirlendi. Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirme (qSOFA) skoru kriterleri (solunum frekansı >22 nefes/dakika, arteriyel sistolik kan basıncı ≤100 mmHg ve mental durum) literatürde (Montealegre ve Lyons 2021, Singer ve ark., 2016) bildirildiği gibi değerlendirildi. Mental durumu değerlendirmek için Modifiye Glasgow Koma Skalası kullanıldı (Lapsley J ve ark., 2019; Platt SR ve ark., 2001). Literatürde (Lapsley J ve ark., 2019, Troia, R ve ark., 2019) belirtilen değerler (SpO₂ <95%, sistolik kan basıncı <90 mmHg, mGCS skor <18) referans alınarak yapılan puanlama sonucunda qSOFA ≥2 skorunu sağlayan kediler belirlendi. SIRS kriterleri ile birlikte qSOFA skorunu sağlayan kediler çalışmaya dahil edildi. Kediler için hızlı akut hasta fizyolojik ve laboratuvar değerlendirme (APPLE fast) skoru literatürde açıklandığı gibi (Hayes ve ark., 2011) hesaplandı. Hasta başında hızlı test kitleri (Bionote Anigen, Güney Kore) kullanılarak kedi immün yetmezlik virüsü (FIV) ve kedi koronavirus (FCoV) varlığı araştırıldı.

SIRS'lı kediler klinikte takip edilerek genel durumu, yaşayıp yaşamadığı kayıt altına alındı. Hipotermi ve standart oksijen tedavisi yoğun bakım kabinde (Pet Brooder ICU, Rcom incubators, USA) ve gerektiğinde kedilere uygun maske kullanılarak yapıldı. Sıvı tedavisinde izotonik kristalloidler, hipertonic kristalloid solüsyonlar, sentetik kolloidler genel klinik ve klinikopatolojik tabloya göre seçilip kullanıldı. Antibiyotiklerle tedavi imkan dahilinde antibiyogram sonuçları dikkate alınarak ya da ampirik olarak yapıldı. Diğer tedavi seçenekleri hastalığın durumuna göre değerlendirilerek uygulandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hematolojik Analizler

Hematolojik analizler için kedilerin *vena jugularisinden* uygun şekilde 3 ml K3EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinin total lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MON), eosinofil (EOS), eritrosit (RBC), eritrosit sayısı, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit içi hemoglobin (MCH), Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW) trombosit (PLT), kan sayım cihazında (Mindray BC 5000, Çin) ölçüldü.

3.2.2. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için 10 ml'lik clot aktivatör jelli tüpe *vena jugularisten* uygun şekilde alınan kanların serumu çıkarıldı. Laktat, kan üre nitrojeni (BUN), fosfor (PHOS), glikoz (GLUC), total bilirubin (TBIL), kreatin (CREAT), kalsiyum (Ca), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), total protein (TP) ve albümin (ALB) düzeyleri otoanalizatörde (Gesam Chem 200, Italy) ölçüldü.

3.2.3. Biyobelirteçlerin Analizleri

Kan serumlarının prokalsitonin (Sinogeneclon Cat prokalsitonin ELISA Kit, SG-95513, Çin) serum amiloid A (Sinogeneclon Cat serum amyloid A ELISA Kit, SG-95521, Çin), trombomodulin (Sinogeneclon Cat thrombomodulin ELISA Kit, SG-95556, Çin) ve D-dimer (Sinogeneclon Cat d-dimer ELISA Kit, SG-95533, Çin) düzeyleri ticari kedi spesifik ELISA kitleriyle, hazırlık aşamaları talimatlara uygun şekilde yapıp ELISA-Reader'da (Elisa microplate Rayto RT-2100 C, Çin) çalışılmıştır.

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Sayısal verilerin istatistiksel değerlendirmesinden önce parametrelerin Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımları kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelere 2 grubun (kontrol ve SIRS) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; 2’den fazla grubun (kontrol, yaşayan, ölen) karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi ve sonrasında Post Hoc Multiple Comparison: Tamhane’s T2 testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlendiğinde, farkın hangi gruptan veya gruplardan kaynaklandığı 2’li karşılaştırmalarla değerlendirildi. SIRS grubundaki kedilerde veri grupları arasındaki ilişkilerin belirlenmesi Spearman’s rho correlation analizi ile değerlendirildi. SIRS, ölen ve yaşayan gruplarında biyobelirteçlerin serum seviyeleri ile ilgili genel verileri değerlendirmek için alıcı işletim karakteristiği eğrisi (ROC) analizi uygulandı. Sensivite, spesifite, kesim değeri ve ROC eğrisi altındaki alan (AUC) hesaplandı. Biyobelirteç parametrelerinin en uygun kesim değerini belirlemek için Youden İndeksi (YI) ($YI = \text{duyarlılık} + \text{özgüllük} - 1$) kullanıldı (Hajian-Tilaki ve ark., 2013). AUC ölçütleri, mükemmel (0,9–1), iyi (0,80–0,90), orta (0,70–0,80), zayıf (0,60–0,70) veya kötü (0,05–0,60) olacak şekilde beş farklı kategoriye göre değerlendirildi (Hosmer DW ve Lemeshow S, 2000). İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında farkların ortaya konmasında $p < 0,05$ düzeyi önem sınırı olarak kabul edildi. Veriler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verildi. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Yapılan çalışmada SIRS grubu 50 kedinin 19'u erkek, 31'inin dişi, kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı kedinin 8'inin erkek, 12'sinin dişi olduğu belirlendi. SIRS grubundaki kedilerin 47'sinin domestic shorthair, 2'sinin iran ve 1'inin exotic shorthair ırkı olduğu saptandı. Kontrol grubundaki kedilerin 18'nin domestic shorthair, 1'nin iran ve 1'nin Ankara kedisi ırkı olduğu saptandı. Hayvan sahiplerinden alınan anamnez bilgilerinde çalışmaya dahil edilen kedilerin çok sayıda kedinin barındırıldığı evlerde yaşadıkları, ekonomik sebeplerle veteriner hekimlik hizmeti alınmadığı, koruyucu hekimlik uygulamalarının yeterli ve düzenli bir şekilde yapılmadığı öğrenildi. Getirilen hastaların büyük bir kısmı kritik derecede hasta ve yoğun bakımın gerekli olduğu kedilerdi. SIRS grubu kedilerde yaygın olarak görülen klinik bulguların; değişken derecelerde vücut sıcaklığı, çevreye ilginin azalması/olmaması, kalp atım sayısında artış/azalış, solunum sayısında artış, göz küresinin orbitaya çökmesi, depresyon, iştahın azalması/olmaması, deri elastikiyetinin azalması, kapillar dolum zamanının uzaması, solgun mukoz membranlar, ekstremitelerde soğuma, ikterus, kusma, ishal, ataksi, bilinç yokluğu, abdomende sıvı, stomatitis, pnömoni, komplike olmuş üst solunum yolu enfeksiyonu ve üveitis olduğu görüldü.

Yapılan klinik muayenede SIRS grubunda yer alan 24 (%48) kedinin hipotermik ($<37,8^{\circ}\text{C}$) olduğu ve 25 (%50) kedinin hipertermik olduğu ($>39,7^{\circ}\text{C}$) belirlendi. Sadece 1 kedinin vücut sıcaklığının SIRS kriterleri dışında olduğu ($>39,7^{\circ}\text{C}$ veya $<37,8^{\circ}\text{C}$) saptandı. Solunum frekansı ve kalp frekansı değerlendirildiğinde SIRS grubunda 38 (%76) kedide taşipne (>40 nefes/dk) ve 40 (%80) kedide bradikardi tespit edildi. Geri kalan 10 kedinin SIRS kriterleri dışında kalp frekansı değerlerine (>225 atım/dk veya <140 atım/dk) sahip olduğu görüldü. Sistolik basınç ve SpO_2 değerlendirildiğinde SIRS grubunda 31 (%62) kedide hipotansiyon (<90 mmHg) ve 50 (%100) kedide hipoksi ($\text{SpO}_2 < \%95$) tespit edildi.

Tablo 4.1. SIRS grubu kedilerin yaş, cinsiyet ve ırk dağılımları.

Gruplar	Yaş	Cinsiyet	İrk	
SIRS	2,63±2,28	Erkek 19 (% 38)	Domestic shorthair	48
		Dişi 31 (% 62)	Exotic shorthair	1
			İran kedisi	2
Kontrol	2,49±2,56	Erkek 8 (% 40)	Domestic shorthair	18
		Dişi 12 (% 60)	İran kedisi	1
			Ankara kedisi	1

Tablo 4.2. SIRS grubu kedilerde etkilenen organ ve sistemler.

Etkilenen Organ ve Sistem	n
Dermatolojik Sistem (Apse ve ısırık yarası)	18
Solunum Sistemi	29
Gastrointestinal Sistem	10
Sinir Sistemi	20
Reprodüktif Sistem (Pyometra)	3
Ağız Boşluğu	12
Göz tutulumu	10
Abdomende Sıvı	5
Birden fazla Organ ve Sistem	30

Tablo 4.3. SIRS grubu kedilerin klinik skor değerleri (Ortalama±Standart sapma).

Klinik Skor	SIRS (n:37)
APPLEfast	33,72±6,15
MGCS	8,88±3,83
qSOFA	3,00±0,44

Tablo 4.4. SIRS grubu kedilerde tespit edilen viral enfeksiyonların dağılımı

Hızlı Test	n
FCov (antikor) POZİTİF	17
FIV (antikor) POZİTİF	4
FCov ve FIV (antikor) POZİTİF	6

qSOFA skoru ölen grubunda yaşayan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) ve yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın APPLEfast ve MGCS

skor değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ölen ve yaşayan grubu kedilerin klinik skor bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Klinik Skor	Ölen (n:37)	Yaşayan (n:13)	p değeri
APPLEfast	33,97±6,91	33,00±3,24	0,400
MGCS	7,48±3,44	12,84±1,21	0,051
qSOFA	2,78±0,41	2,69±0,48	0,000

Kontrol ve SIRS grubu kedilerin vital bulguları karşılaştırıldığında; Solunum frekansı ($p<0,01$) ve KPDZ ($p<0,01$) değerleri, SIRS grubunda kontrol grubuna göre ($p<0,01$) yüksek düzeyde belirlendi. Vücut sıcaklığı ($p<0,05$), kalp frekansı ($p<0,01$), SpO₂ ($p<0,01$), sistolik basınç ($p<0,01$), diyastolik basınç ($p<0,01$) ve MAP ($p<0,01$) değerleri SIRS grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde belirlendi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Kontrol ve SIRS grubu kedilerin vital bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Sepsis Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:20)	p değeri
Vücut sıcaklığı (°C)	37,76±3,48	38,28±0,49	0,037
Solunum frekansı (dk)	48,78±13,44	30,25±5,10	0,000
Kalp frekansı (dk)	117,04±33,95	176,60±15,44	0,000
SpO ₂ (%)	85,04±6,17	96,90±1,55	0,000
Sistolik (mmHg)	85,48±12,37	120,05±15,04	0,000
Diyastolik (mmHg)	52,74±8,53	66,30±7,14	0,000
MAP (mmHg)	63,10±8,18	84,90±7,96	0,000
KPDZ (sn)	2,98±0,89	1,30±0,47	0,000

MAP: Ortalama arterial basınç, KPDZ: Kapillar dolum zamanı, SpO₂: Pulse oksimetri

Ölen grubunda kontrol grubuna göre vücut sıcaklığı ($p<0,05$) ve diyastolik basınç ($p<0,01$) değerleri düşük düzeyde belirlendi. Buna karşın ölen ve kontrol gruplarının her biri yaşayan grubu ile karşılaştırıldığında vücut sıcaklığı ve diyastolik basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. (Tablo 4.7).

Kalp frekansı ($p<0,01$), SpO₂ ($p<0,01$), sistolik basınç ($p<0,01$) ve MAP ($p<0,01$) değerleri ölen ve yaşayan grubunun her ikisinde de kontrol grubuna göre

düşük, solunum frekansı ($p<0,01$) ise yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın ölen ile yaşayan grubu arasında solunum frekansı, kalp frekansı, SpO_2 , sistolik basınç ve MAP açısından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin vital bulgularının karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart sapma).

Parametre	Ölen (n:37)	Yaşayan (n:13)	Kontrol (n:20)	p değeri
Vücut sıcaklığı (°C)	37,36 $\pm$ 3,86 ^a	38,88 $\pm$ 1,70 ^{ab}	38,28 $\pm$ 0,49 ^b	0,025
Solunum frekansı (dk)	50,27 $\pm$ 14,76 ^a	44,53 $\pm$ 7,61 ^a	30,25 $\pm$ 5,10 ^b	0,000
Kalp frekansı (dk)	114,45 $\pm$ 33,83 ^a	124,38 $\pm$ 34,55 ^a	176,60 $\pm$ 15,44 ^b	0,000
SpO_2 (%)	84,35 $\pm$ 6,42 ^a	87,00 $\pm$ 5,13 ^a	96,90 $\pm$ 1,55 ^b	0,000
Sistolik (mmHg)	86,91 $\pm$ 16,13 ^a	94,30 $\pm$ 14,16 ^a	120,05 $\pm$ 15,04 ^b	0,000
Diastolik (mmHg)	55,40 $\pm$ 10,49 ^a	61,38 $\pm$ 7,79 ^{ab}	66,30 $\pm$ 7,14 ^b	0,000
MAP (mmHg)	65,10 $\pm$ 10,06 ^a	70,53 $\pm$ 7,28 ^a	84,90 $\pm$ 7,96 ^b	0,000
KPDZ (sn)	3,13 $\pm$ 0,95 ^a	2,53 $\pm$ 0,51 ^b	1,30 $\pm$ 0,47 ^c	0,000

MAP: Ortalama arterial basınç, KPDZ: Kapillar dolum zamanı, SpO_2 :Pulse oksimetre

4.2. Hematolojik Bulgular

Hemogram bulguları değerlendirildiğinde 31 (%62) kedide lökositoz, 14 (%28) kedide lökopeni, 31 kedide nötrofili (%62), 7 kedide nötropeni (%14), 25 (%50) kedide lenfopeni ve 26 kedide monositoz (%52) saptandı. Bununla birlikte 36 (%72) kedide anemi, 40 kedide trombositopeni (%80) ve 43 (%86) kedide düşük hemoglobin düzeyi belirlendi.

Kontrol ve SIRS grubu kedilerin hemogram bulguları karşılaştırıldığında; SIRS gurubunda LYM ($p<0,01$), EOS ($p<0,01$), RBC ($p<0,01$), HGB ($p<0,01$), HCT ($p<0,01$) ve PLT ($p<0,01$) değerleri düşük düzeyde belirlendi. MON ($p<0,01$) ve RDW ($p<0,01$) değerleri kontrol grubuna göre yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın WBC, NEU, MCV, MCH ve MCHC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol ve SIRS grubu kedilerin hemogram bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Sepsis Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:20)	p değeri
WBC (10 ⁹ /L)	19,74±13,62	11,07±3,20	0,119
NEU (10 ⁹ /L)	16,88±12,49	6,78±2,69	0,101
LYM (10 ⁹ /L)	1,04±0,69	3,46±2,52	0,000
MON (10 ⁹ /L)	1,62±1,87	0,27±0,21	0,000
EOS (10 ⁹ /L)	0,21±0,28	0,52±0,28	0,000
RBC (10 ¹² /L)	5,26±2,51	8,08±1,43	0,000
HGB g/dL	7,53±3,46	11,20±2,10	0,000
HCT (%)	22,87±10,19	34,50±6,23	0,000
MCV fL	44,40±10,25	41,08±7,95	0,191
MCH	14,74±2,47	14,55±3,20	0,130
MCHC	328,14±33,43	312,59±67,69	0,342
RDW (%)	21,84±5,85	18,27±2,76	0,001
PLT (10 ⁹ /L)	102,34±95,65	175,45±80,78	0,000

WBC, NEU, MCV, MCH ve MCHC değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. LYM ($p<0,01$), RBC ($p<0,01$), HGB ($p<0,01$), HCT ($p<0,01$) değerlerinin ölen ve yaşayan gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre düşük düzeyde, RDW ($p<0,01$) değerinin ise yüksek düzeyde olduğu belirlendi. Buna karşın ölen ve yaşayan grupları arasında LYM, MON, EOS, RBC, HGB, HCT ve RDW değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi. Ölen grubunda kontrol grubuna göre MON ($p<0,01$) değerlerinin yüksek, EOS ($p<0,01$) ve PLT ($p<0,01$) değerlerinin ise düşük düzeyde olduğu belirlendi. Buna karşın ölen ve kontrol grubunun her biri yaşayan grubuyla karşılaştırıldığında MON, EOS ve PLT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin hemogram bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Ölen (n:37)	Yaşayan (n:13)	Kontrol (n:20)	p değeri
WBC (10 ⁹ /L)	20,05±14,42 ^a	17,57±11,26 ^a	11,07±3,20 ^a	0,250
NEU (10 ⁹ /L)	17,48±13,11 ^a	15,15±10,85 ^a	6,78±2,69 ^a	0,231
LYM (10 ⁹ /L)	0,92±0,68 ^a	1,39±0,60 ^a	3,46±2,52 ^b	0,000
MON (10 ⁹ /L)	1,83±2,05 ^a	1,00±1,04 ^{ab}	0,27±0,21 ^b	0,001
EOS (10 ⁹ /L)	0,21±0,24 ^a	0,22±0,37 ^{ab}	0,52±0,28 ^b	0,000
RBC (10 ¹² /L)	5,07±2,84 ^a	5,80±1,02 ^a	8,08±1,43 ^b	0,000
HGB (g/dL)	7,14±3,84 ^a	8,64±1,70 ^a	11,20±2,10 ^b	0,000
HCT (%)	21,52±11,25 ^a	26,70±4,75 ^a	34,50±6,23 ^b	0,000
MCV (fL)	43,80±11,69 ^a	46,12±3,87 ^a	41,08±7,95 ^a	0,041
MCH	14,67±2,76 ^a	14,93±1,37 ^a	14,55±3,20 ^a	0,174
MCHC	330,13±37,19 ^a	322,46±19,15 ^a	312,59±67,69 ^a	0,521
RDW (%)	22,32±6,72 ^a	20,46±1,31 ^a	18,27±2,76 ^b	0,002
PLT(10 ⁹ /L)	90,43±96,53 ^a	124,84±93,04 ^{ab}	175,45±80,78 ^b	0,000

*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.

4.3. Biyokimya Bulguları

Biyokimya bulguları değerlendirildiğinde 45 (%90) kedide hiperlaktatemi, 27 (%54) kedide hipoalbuminemi, 50 (%100) kedide üremi, 11 (%22) kedide hiperbilirubinemi, 32 (%64) kedide hiperfosfotemi, 6 (%12) kedide hipoglisemi ve 8 (%16) kedide hiperglisemi belirlenmiştir.

Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyokimya bulguları karşılaştırıldığında; SIRS grubunda Laktat (p<0,01), BUN (p<0,01), PHOS (p<0,01) ve TBIL (p<0,01) değerleri kontrol grubuna göre yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın GLUC (p<0,01), Ca (p<0,01) ve ALB (p<0,01) değerleri kontrol grubuna göre düşük düzeyde belirlendi. SIRS grubunda kontrol grubuna göre CREAT, TP, AST, ALP ve ALT değerleri yüksek seviyede belirlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyokimya bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Sepsis Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:20)	p değeri
Laktat (mmol/l)	5,25±3,53	1,57±1,10	0,000
BUN (mg/dl)	182,70±179,34	41,55±7,60	0,000
PHOS (mg/dl)	9,72±6,15	5,88±1,30	0,001
GLUC (mg/dl)	112,74±49,85	215,17±69,08	0,000
TBIL (mg/dl)	0,55±0,53	0,25±0,46	0,010
CREAT (mg/dl)	1,51±1,97	0,73±0,31	0,120
Ca (mg/dl)	6,75±1,98	8,13±1,69	0,008
TP (g/dL)	6,59±1,67	7,07±2,21	0,635
ALT (U/L)	50,81±73,28	45,09±36,33	0,730
AST (U/L)	91,51±133,87	52,51±38,43	0,307
ALP (U/L)	19,24±24,29	18,50±18,71	0,953
ALB (g/dL)	2,30±0,66	2,92±0,73	0,000

Laktat ($p<0,01$), BUN ($p<0,01$), PHOS ($p<0,01$) ve GLUC ($p<0,01$), değerleri ölen ve yaşayan grubunun her ikisinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın ölen ve yaşayan grubu arasında laktat, BUN, PHOS ve GLUC değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi (Tablo 4.11).

CREAT, TP, ALT, AST ve ALP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 4.11).

TBIL ($p<0,05$) değerlerinin ölen grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde, Ca ($p<0,01$) değerlerinin ise düşük düzeyde olduğu belirlendi. Buna karşın ölen ve kontrol gruplarının her biri yaşayan grubuyla karşılaştırıldığında TBIL ve Ca değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi (Tablo 4.11).

ALB ($p<0,01$) değeri ölen ve yaşayan grubunun her ikisinde de kontrol grubuna göre düşük düzeyde olduğu belirlendi. Ölen ve yaşayan grubu arasında ALB değeri açısından önemli bir fark belirlenmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin biyokimya bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Ölen (n:37)	Yaşayan (n:13)	Kontrol (n:20)	p değeri
Laktat (mmol/l)	5,27±3,72 ^a	5,18±3,08 ^a	1,57±1,10 ^b	0,000
BUN (mg/dl)	172,35±167,81 ^a	212,15±213,51 ^a	41,55±7,60 ^b	0,000
PHOS (mg/dl)	8,60±4,23 ^a	12,91±9,26 ^a	5,88±1,30 ^b	0,001
GLUC (mg/dl)	110,51±52,20 ^a	119,06±43,78 ^a	215,17±69,08 ^b	0,000
TBIL (mg/dl)	0,53±0,52 ^a	0,45±0,49 ^{ab}	0,25±0,46 ^b	0,036
CREAT(mg/dl)	1,31±1,53 ^a	2,06±2,90 ^a	0,73±0,31 ^a	0,242
Ca (mg/dl)	6,71±2,07 ^a	6,86±1,80 ^{ab}	8,13±1,69 ^b	0,030
TP (g/dL)	6,27±1,63 ^a	7,49±1,49 ^a	7,07±2,21 ^a	0,086
ALT (U/L)	53,75±80,05 ^a	42,43±50,96 ^a	45,09±36,33 ^a	0,892
AST (U/L)	95,75±147,26 ^a	79,43±88,96 ^a	52,51±38,43 ^a	0,578
ALP (U/L)	18,62±24,46 ^a	21,00±24,69 ^a	18,50±18,71 ^a	0,467
ALB (g/dL)	2,20±0,66 ^a	2,57±0,57 ^a	2,92±0,73 ^b	0,001

*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.

4.4. Biyobelirteç Bulguları

Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyobelirteç bulguları karşılaştırıldığında; SIRS grubunda PCT (p<0,01), SAA (p<0,01), TM (p<0,01) ve DM (p<0,01), değerleri kontrol grubuna göre yüksek düzeyde belirlendi. (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol ve SIRS grubu kedilerin biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Sepsis Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:20)	p değeri
PCT (pg/ml)	405,41±303,26	95,49±28,40	0,000
SAA (ng/ml)	1,75±1,09	0,71±0,31	0,000
TM (ng/ml)	5,45±4,32	1,69±1,16	0,000
DM (ng/ml)	376,26±276,05	88,24±28,61	0,000

Ölen grubu, yaşayan ve kontrol gruplarının her biriyle karşılaştırıldığında PCT (p<0,01), SAA (p<0,01), TM (p<0,01) ve DM (p<0,01) değerleri yüksek düzey belirlendi. Yaşayan grubunda kontrol grubuna göre PCT (p<0,01) değeri yüksek düzeyde belirlendi. Buna karşın SAA, DM ve TM değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Ölen, yaşayan ve kontrol grubu kedilerin biyobelirteç bulgularının karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

Parametre	Ölen (n:37)	Yaşayan (n:13)	Kontrol (n:20)	p değeri
PCT (pg/ml)	482,84±315,09 ^a	185,03±81,16 ^b	95,49±28,40 ^c	0,000
SAA (ng/ml)	1,94±1,08 ^a	1,23±0,98 ^b	0,71±0,31 ^b	0,000
TM (ng/ml)	6,57±4,26 ^a	2,27±2,62 ^b	1,69±1,16 ^b	0,000
DM (ng/ml)	463,73±261,89 ^a	127,29±121,12 ^b	88,24±28,61 ^b	0,000

*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.

101,15 pg/ml'lik bir PCT kesim değeri seçildiğinde, SIRS'ı saptamak için sensivite ve spesifite sırasıyla %98 ve %85 olarak belirlendi. ROC analizi, SIRS grubunda PCT için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,94 olarak gösterdi (p=0,000) (Tablo 4.14) (Şekil 4.1).

0,85 ng/ml'lik bir SAA kesim değeri seçildiğinde, SIRS'ı saptamak için sensivite ve spesifite sırasıyla %80 ve %70 olarak belirlendi. ROC analizi, SIRS grubunda SAA için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,94 olarak gösterdi (p=0,000) (Tablo 4.14) (Şekil 4.1.).

1,73 ng/ml'lik bir TM kesim değeri seçildiğinde, SIRS'ı saptamak için sensivite ve spesifite sırasıyla %76 ve %70 olarak belirlendi. ROC analizi, SIRS grubunda TM için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,78 olarak gösterdi (p=0,001) (Tablo 4.14) (Şekil 4.1.).

105,15 ng/ml'lik bir DM kesim değeri seçildiğinde, SIRS'ı saptamak için sensivite ve spesifite sırasıyla %76 ve %90 olarak belirlendi. ROC analizi, SIRS grubunda DM için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,83 olarak gösterdi (p=0,000) (Tablo 4.14) (Şekil 4.1).

Serum PCT ve SAA AUC değerleri, sırasıyla 0,94 (%95 güven aralığında 0,88–1,00) ve 0,81 (%95 güven aralığında 0,69-0,93) olarak ölçüldü ve iyi düzeyde (0,80–0,90) ayırt edici potansiyele sahip olarak kategorize edildi (Tablo 4.14).

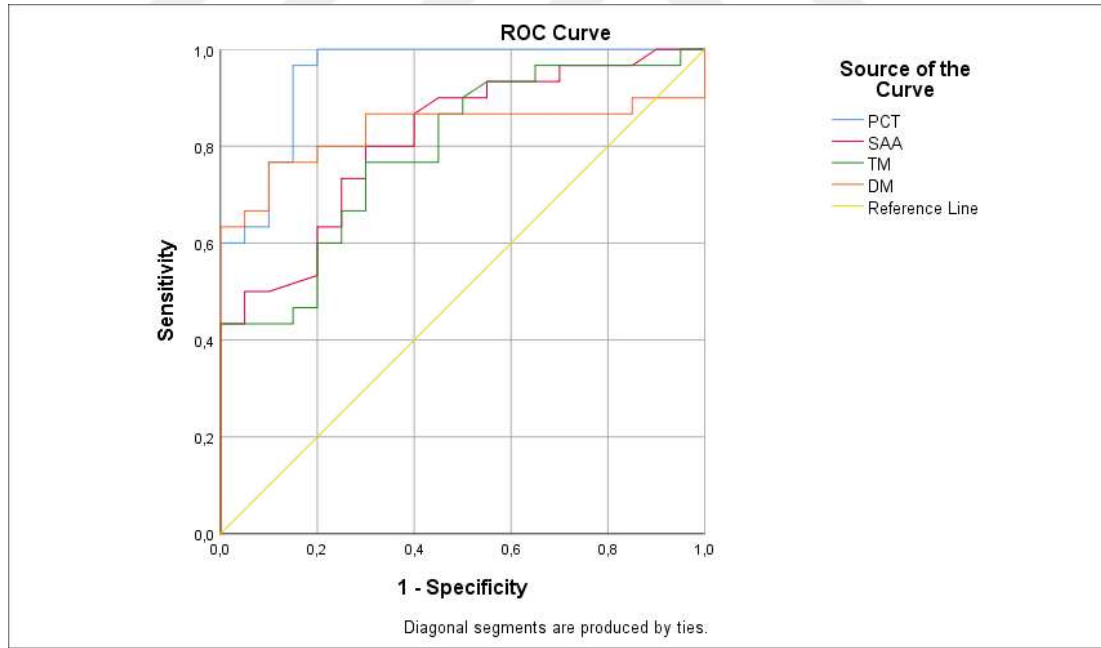
Serum TM ve DM'nin AUC değerleri, sırasıyla 0,78 (%95 güven aralığında 0,66-0,91) ve 0,83 (%95 güven aralığında 0,71-0,95) olarak ölçüldü. DM iyi düzeyde

(0,80–0,90), TM ise orta düzeyde (0,70–0,80) ayırt edici potansiyele sahip olarak kategorize edildi. ROC analizi, SAA, TM ve DM ile kıyaslandığında SIRS grubunu belirlemede PCT'nin en yüksek ayırt edici potansiyele sahip olduğunu gösterdi (Tablo 4.14) (Şekil 4.1).

Tablo 4.14. SIRS tanısında biyobelirteçlerin AUC, sensitivite, spesifite ve kesim değerleri

Parametre	AUC 95% güven aralığı	p değeri	Kesim değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden indeksi
PCT (pg/ml)	0,94 (0,88-1,00)	0,000	101,15	0,98	0,85	0,81
SAA (ng/ml)	0,81 (0,69-0,93)	0,000	0,85	0,80	0,70	0,50
TM (ng/ml)	0,78 (0,66-0,91)	0,001	1,73	0,76	0,70	0,46
DM (ng/ml)	0,83 (0,71-0,95)	0,000	105,15	0,76	0,90	0,66

Uygun bir kesim değeri (Cut-off) seçmek için Youden indeksi kullanıldı.



Şekil 4.1. Biyobelirteçlerin SIRS tanısındaki potansiyel güçlerinin ROC eğrisi

298,00 pg/ml'lik bir PCT kesim değeri seçildiğinde, mortaliteyi tahmin etmek için sensitivite ve spesifite sırasıyla %62 ve %92 olarak belirlendi. ROC analizi, ölen

grubunda PCT için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,76 olarak gösterdi ($p=0,006$) (Tablo 4.15 ve Şekil 4.2.).

1,56 ng/ml'lik bir SAA kesim değeri seçildiğinde, mortaliteyi tahmin etmek için sensivite ve spesifite sırasıyla %56 ve %84 olarak belirlendi. ROC analizi, ölen grubunda SAA için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,68 olarak gösterdi ($p=0,044$) (Tablo 4.15. ve Şekil 4.2.).

1,73 ng/ml'lik bir TM kesim değeri seçildiğinde, ölümü tahmin etmek için sensivite ve spesifite sırasıyla %76 ve %70 olarak belirlendi. ROC analizi, ölen grubunda TM için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,78 olarak gösterdi ($p = 0,002$) (Tablo 4.15. ve Şekil 4.2.).

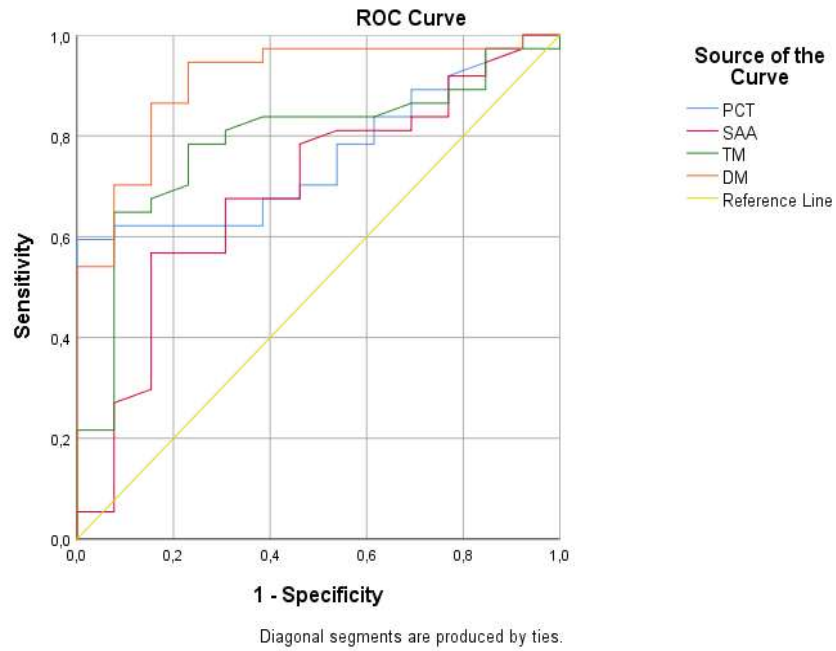
133,90 ng/ml'lik bir DM kesim değeri seçildiğinde, sepsisi saptamak için sensivite ve spesifite sırasıyla %86 ve %84 olarak belirlendi. ROC analizi, SIRS grubunda DM için eğrinin altında kalan alanı (AUC) 0,90 olarak gösterdi ($p = 0,000$) (Tablo 4.15. ve Şekil 4.2.).

Mortaliteyi tahmin etmedeki potansiyel güçleri için serum PCT, SAA, TM ve DM için AUC değerleri, sırasıyla 0,76 (%95 güven aralığında 0,62-0,89), 0,68 (%95 güven aralığında 0,52-0,85), 0,78 (%95 güven aralığında 0,64-0,92) ve 0,90 (%95 güven aralığında 0,81-0,99) olarak ölçüldü. Mortalite tahmini için DM'nin iyi düzeyde (0,80–0,90), PCT ve TM'nin ise orta düzeyde (0,70–0,80) buna karşın SAA'nın zayıf (0,60–0,70) düzeyde olduğu belirlendi. ROC analizi, PCT, SAA, TM ile karşılaştırıldığında DM'nin ölümü tahmin etmede en yüksek potansiyel güce (AUC 0.86) sahip olduğunu gösterdi.

Tablo 4.15. Mortalite tahmininde biyobelirteçlerin AUC, sensitivite, spesifite ve kesim değerleri

Parametre	AUC 95% güven aralığı	p değeri	Kesim değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden's index
PCT						
(pg/ml)	0,76 (0,62-0,89)	0,006	298,00	0,62	0,92	0,54
SAA						
(ng/ml)	0,68 (0,52-0,85)	0,044	1,56	0,56	0,84	0,41
TM						
(ng/ml)	0,78 (0,64-0,92)	0,002	1,73	0,64	0,92	0,57
DM						
(ng/ml)	0,90 (0,81-0,99)	0,000	133,90	0,86	0,84	0,71

Uygun bir kesim değeri (Cut-off) seçmek için Youden indeksi kullanıldı.



Şekil 4.2. Biyobelirteçlerin mortalite tahminindeki potansiyel güçlerinin ROC eğrisi

Tablo 4.16. SIRS grubu kedilede biyobelirteç düzeyleri ve klinik skorların kolerasyonları.

Parametre	APPLEfast	qSOFA
PCT	-0,133	-0,098
SAA	-0,061	0,003
TM	0,061	-0,85
DM	-0,77	-0,33

*Kolerasyon 0,05 düzeyinde önemli, **kolerasyon 0,01 düzeyinde önemlidir.

PCT, SAA, TM ve DM düzeyleri ile klinik skor sistemleri arasında kolerasyon belirlenmedi.

5. TARTIŞMA

Sepsis patogeneğinde karmaşık birçok faktör, bunların etkileşimi ve immun düzensizlikler rol oynar. Sepsisin erken teşhisi; diğer hastalıklardan ayırt edilmesini, doğru tedavinin uygulanmasını ve prognozun tahmin edilmesini sağlar (Thames ve ark. 2019). Bu çalışmada yoğun bakımdaki SIRS'lı kedilerde PCT'nin tanısal potansiyeli değerlendirildi. Birçok çalışma sepsis ve SIRS hastalarında PCT düzeyinin arttığını bildirmiştir (Mustafic ve ark., 2018; Patil ve Patil, 2020; Sharma ve ark., 2020). Genel olarak PCT'nin lokal enfeksiyonlarda artmadığı ancak sepsis gibi sistemik enfeksiyonlarda yükseldiği bu nedenle klinik izlemde önemli bir biyobelirteç olabileceği (Uzzan ve ark., 2006; Hacımustafaoğlu, 2017) belirtilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonun artışıyla birlikte PCT düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (Moustafa ve ark. 2021). Bazı kaynaklarda (Chalupa ve ark., 2011, Alkholi ve ark., 2011) serum PCT seviyesinin, bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesinde klinik bir biyobelirteç olduğu da öne sürülmüştür. Giamarellos ve ark., (2002) sepsis ve organ disfonksiyonunun şiddeti arttıkça serum PCT düzeylerinin yükseldiğini gözlemlemiştir. Benzer şekilde sepsisli insan, köpek, at ve buzağılarda serum PCT konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (Bonelli ve ark., 2018; Ercan ve ark., 2016; Riedel, 2012; Rieger ve ark., 2014; Kirbas ve ark., 2019; Yılmaz ve ark. 2008). Deneysel bir çalışmada septik hayvanlara PCT uygulanmasının ölüm riskini arttırdığı saptanmış (Nylen ve ark., 1998), yüksek PCT konsantrasyonlarının septik hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (Garnacho-Montero ve ark., 2014).

Kedilerde bugüne kadar sadece iki çalışmada serum PCT seviyeleri araştırılmış (Cho ve ark., 2021, Matur ve ark., 2022) ancak bu çalışmalar sepsis temelinde değerlendirilmemiştir. Chove ark., (2021), bakteriyel enfeksiyonu olan hasta kedilerin serum PCT seviyelerinin sağlıklı kedilere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu belirlemiştir. Yaptığımız çalışmada SIRS grubu kedilerin serum PCT seviyeleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Bu sonuçlar Cho ve ark., (2021), yaptığı çalışmayla benzerlik arz etmektedir.

Matur ve ark., (2022) yaptıkları çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olduğu varsayılan kedilerin serum PCT düzeyi ve PCT mRNA ekspresyonunun viral enfeksiyonu olan kedilerden yüksek olduğunu belirlemiş buna ek olarak bakteriyel enfeksiyon şüpheli gruptaki ölen kedilerin hayatta kalan kedilere göre serum PCT ve PCT mRNA ekspresyonunu yüksek düzeyde tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda Matur ve ark., (2022) yaptıkları çalışmaya benzer şekilde ölen grubundaki SIRS'lı kedilerin PCT düzeyi, yaşayan ve kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Kedilerde, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α akut faz yanıtında rol oynayan önemli sitokinlerdir (Paltneri, 2008). Bakteriler tarafından salınan endotoksinler, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinler, dalak, karaciğer, pankreas, böbrek ve kolon gibi farklı organların parankimal hücrelerini büyük miktarlarda PCT üretmek üzere uyarırlar (Becker ve ark., 2004, Meisner ve ark., 2002; Muller ve ark., 2001). PCT bu hücrelerde endopeptidaz eksikliği nedeniyle, kalsitonin ve diğer bileşenlere dönüştürülmeden doğrudan kan dolaşımına salınır (Linscheid ve ark., 2003). Böylece, plazma PCT seviyesi hızlı bir katlı artış göstererek uyarılar var olduğu sürece yüksek seviyesini sürdürür (Durnas ve ark., 2016). Çalışmamızda SIRS'lı kedilerde PCT'nin yüksek seviyelerde belirlenmiş olması bu bilgilerle açıklanabilir.

Akut faz proteinleri (APP), travma, enfeksiyon, stres, neoplazi ve inflamasyon gibi farklı uyaranlarla tetiklenen akut faz yanıtının (APR) bir parçasıdır. Hepatositler tarafından birincil olarak sentezlenen kan proteinleridir (Ceron ve ark., 2005, Murata ve ark., 2004; Petersen ve ark., 2004). İnsanlarda ve hayvanlarda APP'lerin serum konsantrasyonları, inflamatuvar durum, hastalığın tespiti, prognozu veya izlenmesinde teşhise yönelik değerli bilgileri sağlayabilir (Kann ve ark., 2012; Korman ve ark., 2012). SAA, immünomodülatör aktivitelere ve koruyucu özelliklere sahip akut faz proteinlerinden biridir (Paltneri, 2008; Sasaki ve ark., 2003).

Yapılan çalışmalarda SAA'nın kedilerin çeşitli hastalıklarında önemli bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiş (Tamamoto ve ark., 2013) inflamasyon sırasında erken dönemde ve doku hasarı durumlarında arttığı bildirilmiştir (Kajikawa ve ark., 1999; Kann ve ark., 2012; Sasaki ve ark., 2003). Troia ve ark. (2017), yaptığı

çalışmada, kontrol grubundakilere kıyasla SIRS grubundaki kedilerde SAA konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığını ve septik kedileri ayırt etme potansiyelinin orta düzeyde olduğunu saptamıştır. SAA'nın sepsis tanısı için %79,3 duyarlılığa ve %77,7 özgüllüğe sahip olduğunu belirlemiştir. Bizim çalışmamızda da Troia ve ark. (2017), yaptığı çalışmayla uyumlu olarak SAA değerleri SIRS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. SIRS'lı kedileri saptamak için SAA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %85 olarak bulundu.

Sepsisli hastalarda serum TM seviyelerinin yükseldiği ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Serum trombomodulin seviyesinin sepsisin ciddiyetini tahmin etmek için kullanılabileceği ve bunun MODS gelişiminin önemli bir öngörücüsü olduğu ileri sürülmüştür (Mihajlovic ve ark., 2015). Sepsisli erişkin insanlarda yapılan prospektif bir çalışmada serum TM seviyesinin DIC ve MODS gelişiminin öngörülmesinde indikatör olabileceği belirtilmiştir (Lin ve ark., 2008). Septik şoklu çocuklarda yetmezliğin olduğu organ sayısı arttıkça serum TM düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Krafte ve Brill, 1998). Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, serum TM düzeyinin SIRS, sepsis ve ağır sepsis olanlarda kontrollere göre yüksek olduğu, yine aynı çalışmada serum TM seviyesinin ölen hastalarda yaşayanlara göre daha da yükseldiği bulunmuştur. Serum TM, pediatrik sepsis için umut verici bir belirteç ve pediatrik hastalarda sepsisin erken tanısında oldukça değerli olduğu ifade edilmiştir (Khattab ve ark., 2020).

Sepsisli buzağılarda sağlıklı buzağılara göre trombomodulin seviyelerinin yüksek düzeyde olduğu saptanmış buna karşın ölen buzağılarda yaşayanlara göre trombomodulinin yükseldiği ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlenmiştir (Aygün ve Yıldız, 2018).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak (Aygün ve Yıldız, 2018; Khattab ve ark., 2020) SIRS'lı kedilerin trombomodulin seviyeleri kontrol grubu kedilere göre yüksek düzeyde belirlendi. Ek olarak çalışmamızda Kattab ve ark. (2020)'na benzer şekilde ölen gruptaki kedilerde yaşayan gruptaki kedilerden daha yüksek seviyede serum trombomodulin değerleri tespit edildi.

Endotel disfonksiyonu sepsisin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Membran glikoproteini olan trombomodulin, vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilir. Vücutta bağlı, çözünebilir ve plazmatik formda bulunur (Dhainaut ve ark., 2002). Trombine bağlanır ve antikoagülan görevi görür. Trombomodulin endotel trombine bağlandığında, trombin-trombomodulin kompleksi protein C aktivasyonunu hızlandırır (Dhainaut ve ark., 2002; Faust ve ark., 2001) ve çözünür trombomodulin endotel hücrelerinin yüzeyinden proteolitik parçalanma sonucu seruma salınır (Levi ve Poll, 2013). Akut respiratuvar distres sendromu (Sapru ve ark., 2015; Orwoll ve ark., 2015), DIC (Asakura ve ark., 1991) ve sepsisin neden olduğu organ disfonksiyonu (Iba ve ark., 2015; Lin ve ark., 2008; Mihajlovic ve ark., 2015) gibi endotel hasarı ile ilişkili hastalıklarda serum trombomodulin yükselmektedir. Yaptığımız çalışmada trombomodulinin ölen kedi grubunda yüksek olması, SIRS'lı kedilerde pıhtılaşma bozukluğu, endotel hasarı, DIC ve MODS ile ilişkili olabilir.

Tüm biyolojik düzensizlikler arasında hemostaz bozukluğu septik hastalarda çok sık görülmektedir (Semeraro ve ark., 2012). DIC, çoğunlukla hem trombositlerin hem de pıhtılaşma kaskadının yaygın aktivasyonu ile karakterizedir. DIC fazla miktarda trombin oluşumu sonucu yaygın tromboz ve MODS gelişimine katkı sağlayan kanın sistemik olarak pıhtılaşmasıdır (Gando ve ark., 2009; 2006, Levi ve Ten, 1999; Patel ve ark., 2009; Zeerleder ve ark., 2005,).

Fibrin/fibrinojen bozunma ürünlerinden (FDP) farklı olarak, DM, stabilize durumdaki fibrinin spesifik bir bozunma ürünüdür (Tripodi ve ark., 2011). Bu nedenle, bu biyobelirteçin değerinin artması hem trombin oluşumunu hem de fibrinolitik yıkımı yansıtır. Sepsiste DM'nin potansiyel prognostik değerini ele alan birçok çalışma tartışmalı sonuçlar göstermiştir. Bazı çalışmalarda artmış DM değerleri kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş diğerleri bu tür bulguları doğrulamamıştır (Bouvier ve ark., 2011; Innocenti ve ark., 2019; Li ve ark., 2018; Xu ve ark., 2019; Yin ve ark., 2013). Özellikle yakın tarihli bir çalışma, DM değerleri normal referans aralığında olan sepsis hastalarının, DM konsantrasyonunun hafif veya belirgin şekilde artmış olanlara göre yaklaşık 4 kat daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir (Semeraro ve ark., 2019). Acil serviste enfeksiyon veya sepsis saptanan hastalarda yüksek DM düzeylerinin 28 günlük

mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rodelo ve ark., 2012). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada 28 günlük gözlem sürecinde 766 hastadan 233'ünün öldüğü, ölenler arasındaki D-dimer konsantrasyonunun, hayatta kalanlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Zhan ve Li, 2012).

Sağlıklı kedilere kıyasla asemptomatik hipertrofik kardiyomiyopatili kedilerde D-dimer konsantrasyonlarının yükselmediği bildirilmektedir (Bédard ve ark., 2007). Saptanabilir trombüs veya akut aort tromboembolizmi olan kedilerde D-dimer konsantrasyonları tutarlı bir şekilde artmadığı tespit edilmiştir (Stokol ve ark., 2008). Klasik DIC kriterlerini gösteren ve göstermeyen hasta kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, DIC gelişen kedilerin %75'inde, DIC gelişmeyen kedilerin %44'ünde ve sağlıklı kedilerin %33'ünde DM konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Tholen ve ark., 2009). Bu nedenle, kedilerde tromboz tespiti veya DIC teşhisi için DM'nin faydası açık değildir. DM düzeyinin septik olmayanlara göre septik kedilerde daha yüksek olduğu, ancak septik kedilerin sadece %18'inin klasik DIC laboratuvar kriterlerini sağladığı bildirilmektedir (Klainbart ve ark., 2017). Bildiğimiz kadarıyla sepsisli kedilerde DM'nin düzeyinin araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır (Klainbart ve ark., 2017). Bununla birlikte yaptığımız literatür taramalarında kedilerde sepsisin tanısında ve mortalitenin tahminindeki etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada DM serum seviyelerinin SIRS grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde arttığı tespit edildi. Bununla birlikte DM, değerleri ölen grubunda yaşayan ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ve yüksek düzeyde belirlendi. Ancak yaşayan ve ölen grubu arasında DM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. ROC analizine göre PCT, SAA ve TM ile kıyaslandığında DM'nin mortaliteyi belirlemede en yüksek potansiyel güce sahip olduğu belirlendi. Bu nedenle DM'nin sepsisli kedilerde pıhtılaşma hemostazisinin bozulması, DIC, organ yetmezliği ve ölüm ile ilişkili önemli bir biyobelirteç olabileceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. SIRS'lı kedilerde PCT, SAA, TM ve DM'in tanı amacıyla kullanılabileceği belirlendi. Bu konuda kedilerde yapılan çalışmaların az sayıda olduğu gözlemlendi. Bu nedenle daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerektiği kanısına varıldı.
2. SAA, TM ve DM ile kıyaslandığında PCT'nin SIRS'lı kedileri belirleme potansiyelinin daha güçlü olduğu görüldü.
3. PCT, SAA, TM ile karşılaştırıldığında DM'nin mortaliteyi tahmin etme potansiyelinin daha güçlü olduğu belirlendi.
4. PCT ve TM'nin kliniklerde uygulanabilirliğini sağlayacak kedi spesifik test kitlerinin geliştirilmesi gerektiği kanısına varıldı. PCT'nin sepsisten şüphe edildiği durumlarda tanısal öneminin yanında veteriner hekimlere antibiyotik kullanımında rehberlik edebilir.
5. MAP, SpO₂, sistolik basınç, RDW, RBC, HGB, HCT, PLT, TBIL, BUN, GLUC, PHOS, Ca, laktat ve albuminin SIRS'lı kedilerde önemli parametreler olduğu, PCT, SAA, TM ve DM ile birlikte değerlendirilmesinin kedilerde sepsisin tanısında ve tedavi yaklaşımının geliştirilmesinde daha faydalı olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, Uchimura T, Ida N, Yamazaki Y, Yamada S, Yamamoto Y, Yamamoto H, Iino S, Taniguchi N, Maruyama I (2005).** The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high mobility group-B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism. *Journal of Clinical Investigation.*, **115**, 1267-1274.
- Aggarwal S, Schauer M (2013).** Not every rise in procalcitonin is infection. *Journal of Case Reports and Studies.*, **1**, 1-2.
- Alkholi UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA (2011).** Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis.*, **3**, 14-18.
- Aird WC (2003).** The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc.*, **78**, 869-881.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J (2001).** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med.*, **29**, 1303-1310.
- Assicot, M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993).** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.*, **341**, 515-518.
- Aygun O, Yildiz R (2018).** Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis. *Veterinárni medicína.*, **63**, 313-320.
- Babyak JM, Sharp CR (2016).** Epidemiology of systemic inflammatory response syndrome and sepsis in cats hospitalized in a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc.*, **249**, 65-71.
- Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B (2003).** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care.*, **7**, 85-90.
- Becker KL, Nylén ES, White JC (2004).** Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.*, **89**, 1512-1525.
- Becze Z, Molnar Z, Fazakas J (2016).** The molecular basis of procalcitonin synthesis in different infectious and non-infectious acute conditions. *Journal of Human Virology and Retrovirology.*, **3**, 1-4.
- Barton AK, Pelli A, Rieger M, Gehlen H (2016).** Procalcitonin as a biomarker in equine chronic pneumopathies. *BMC Veterinary Research.*, **12**, 5-7.
- Bentley AM, Otto CM, Shofer FS (2007).** Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. *J Vet Emerg Crit Car.*, **17**, 391-398.

Bentley A, Mayhew P, Culp W (2013). Alterations in the hemostatic profiles of dogs with naturally occurring septic peritonitis, *J Vet Emerg Crit Care.*, **23**, 14-22.

Bohuon C (2000). A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine.*, **26**, 146-149

Boller EM, Otto MC (2015). *Sepsis and septic shock*. In: Silverstein DC, Hopper K. (Eds), Small Animal Critical Care Medicine. Missouri: Elsevier Health Sciences, p: 472-480.

Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Wagner B, Intorre L, Sgorbini M (2017). Kinetics of plasma procalcitonin, soluble CD14, CCL2 and IL-10 after a sublethal infusion of lipopolysaccharide in horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, **184**, 29-35.

Brainard BM, Brown AJ (2011). Defects in coagulation encountered in small animal critical care, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **41**, 783-803.

Brkljacic M, Torti M, Pleadin J, Mrljak V, Smit I, Kis I, Mayer I, Crnogaj M, Matijatko V (2014). The concentrations of inflammatory markers the amino-terminal portion of C-type pronatriuretic peptide and procalcitonin in canine babesiosis caused by *Babesia canis*. *Veterinarski Arhiv.*, **44**, 575-589.

Brady CA, Otto CM (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction, *Vet Clin North Am Small Anim Practm.*, **31**, 1147-1162.

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997). Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process, *Chest.*, **112**, 235-243.

Bonelli F, Meucci V, Divers T J, Wagner B, Intorre L, Sgorbini M (2017). Kinetics of plasma procalcitonin, soluble CD14, CCL2 and IL-10 after a sublethal infusion of lipopolysaccharide in horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, **184**, 29-35.

Boron M, Hauzer MT, Keil J, Sun XL (2022). Circulating Thrombomodulin (TM): Release Mechanisms, Measurements and Levels in Diseases and Medical Procedures. *TH Open, AAM.*, **6**, 194-212.

Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie JL, Lissalde-Lavigne G, Lefrant JY, Gris JC (2011). Fibrin-related markers in patients with septic shock: individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost.*, **106**, 1228-30.

Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF (1998). Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Medicine.*, **24**, 888-889.

Califano, F., Giovanniello, T., Pantone, P (2000). Clinical importance of thrombomodulin serum levels. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*, **4**, 59-66.

Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA (2002). Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents.*, **24**, 1-9.

Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D (2003). Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.*, **35**, 535-544.

Ceron JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet. Clin. Pathol.*, **34**, 85-99.

Cesarini C, Monreal L, Armengou L, Delgado MÁ, Ríos J, Jose CE (2010). Association of admission plasma D-dimer concentration with diagnosis and outcome in horses with colic. *Journal of veterinary internal medicine.*, **24**, 1490-1497.

Cesarini C, Monreal L, Armengou L, Delgado MÁ, Ríos J, Jose CE (2014). Progression of plasma D-dimer concentration and coagulopathies during hospitalization in horses with colic. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.*, **24**, 672-680.

Chappell D, Westphal M, Jacob M (2009). The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness, *Curr Opin Anaes.*, **22**, 155-162.

Chivate CG, Belwalkar GJ, Limaye RP, Patil RV (2016). Procalcitonin as a marker for the diagnosis of sepsis. *International Journal of Research in Medical Sciences.*, **4**, 1216-1218.

Churpek MM, Zadavec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP (2015). Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.*, **192**, 958-64.

Conway EM (2012). Thrombomodulin and its role in inflammation. *In Seminars in immunopathology. Springer-Verlag.*, **34**, 107-125.

Copp DH, Cheney B (1962). Calcitonin-a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. *Nature.*, **193**, 381-382.

Costa MC, Silva G, Ramos LV, Staempfli HR, Arroyo LG, Kim P, Weese, JS (2015). Characterization and comparison of the bacterial microbiota in different gastrointestinal tract compartments in horses. *Veterinary Journal.*, **245**, 74-80.

Costello MF, Drobatz KJ, Aronson LR (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *J Am Vet Med Assoc.*, **225**, 897-902.

Craft EM, Powell LL (2012). The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. *J Vet Emerg Crit Car.*, **22**, 631-639.

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

De Backer D, Creteur J, Preiser JC (2002). Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis, *Am J Resp Crit Care Med.*, **166**, 98-104.

De Backer D, Donadello K, Cortes DO (2012). Monitoring the microcirculation, *J Clin Monit Comput.*, **26**, 361-366.

DeClue AE, et al. (2011). Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, **238**, 890-897.

De Kock I, Van Daele C, Poelaert J (2010). Sepsis and septic shock: pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy, *Acta Clin Belg.*, **65**, 323-329.

Dele vaux, I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue R J, Piette JC, Aumaitre O (2003). Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the Rheumatic Diseases.*, **62**, 337-340.

Delgado MA, Monreal, Armengou L, Ríos J, Segura, D(2009). Peritoneal D-dimer concentration for assessing peritoneal fibrinolytic activity in horses with colic. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **23**, 882-889.

De solis CN, Reef VB, Slack, J, Jose CE (2016). Evaluation of coagulation and fibrinolysis in horses with atrial fibrillation. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **248**, 201-206.

Deysine M, Stein S 1980). Albumin shifts across the extracellular-space secondary to experimental infections. *Surg Gynecol Obstet.*, **151**, 617-620.

Dicks LMT, Botha M, Dicks E, Botes M (2014). The equine gastro-intestinal tract: An overview of the microbiota, disease and treatment. *Livestock Science.*, **160**, 69-81.

Dobrovolskaia MA, Vogel SN (2002). Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS, *Microbes Infect.*, **4**, 903-914.

Dobrowski R, Kostro K, Lisiecka U, Szczubial M, Krakowski L (2009). Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology.*, **72**, 471-479.

Domenech VS, Nylén ES, White JC, Snider RH, Becker KL, Landmann R, Muller B (2001). Calcitonin gene-related peptide expression in sepsis: postulation of microbial infection-specific response elements within the calcitonin I gene promoter. *Journal of Investigative Medicine.*, **49**, 514-521.

Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD (2013). The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.*, **76**, 464-469.

Dornbusch, HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Urban C (2008). Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Supportive Care in Cancer.*, **16**, 1035-1040.

Durnas B, Wątek M, Wollny T, et al (2016). Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Onco Targets Ther.*, **9**, 469–475.

Eckersall PD, Bell R (2010). Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet. J.*, **85**, 23-27.

Epstein SE, Hopper K, Mellema MS, Johnson LR (2013). Diagnostic utility of D-dimer concentrations in dogs with pulmonary embolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **27**, 1646-1649.

Ercan N, Tuzcu N, Başbug O, Ograk YZ (2014). The evaluation of important biomarkers in healthy cattle. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine., Kafkas University.*, **24**, 749-755.

Ertugrul O, Ertugrul MB (2005). Procalcitonin and Infection. *Klinik Journal.*, **14**, 59-62.

Esmon CT (1987). The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science.*, **235**, 1348-1352.

Feige K, Kästner SBR, Dempfle, CE, Balestra E (2003). Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. *Journal of Veterinary Medicine Series A.*, **50**, 30-36.

Fernandes D, Assreuy J (2008). Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis. *Shock.*, **30**, 10-13.

Fink MP (2001). Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis, *Crit Care Clin.*, **17**, 219-237.

Floras ANK, Holowaychuk MK, Hodgins DC, Marr HS, Birkenheuer A, Sharif S, Bersenas AM, Bienzle D (2014). Investigation of a commercial ELISA for the detection of canine procalcitonin. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **28**, 599-602.

Gaffney PJ (1973). Subunit relationships between fibrinogen and fibrin degradation products. *Thromb. Res.*, **2**, 201-217.

Gando S, Shiraishi A, Yamakawa K, Ogura H, Saitoh D, Fujishima S. (2019). Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis. *Thromb Res.*, **178**, 182-188.

Gendrel D, Raymond J, Coste J. (1998). Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.*, **18**, 875-881.

Gendrel D (2000). Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.*, **19**, 679-87.

Giunti M, Peli A, Battilani M, Zacchini S, Militerno G, 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**, 523-527.

Goehring LS, Soboll HG, Gomez DM, Benedict K, Maxwell LK, Morley PS, Lunn DP (2013). Plasma D-dimer concentrations during experimental EHV-1 infection of horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **27**, 1535-1542.

Goldwasser P, Feldman J (1997). Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.*, **50**, 693-703.

Grace E, Turner RM (2014). Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clinical Practice.*, **15**, 1761-1767.

Gruen ME, Messenger KM, Thomson AE, Griffith EH, Paradise H, Vaden S, et al (2016). A comparison of serum and plasma cytokine values using a multiplexed assay in cats. *Vet Immunol Immunopathol.*, **182**, 69-73.

Hajian-Tilaki K (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Casp J Intern Med.*, **4**, 627-635.

Hatzistilianou M (2010). Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *Scientific World Journal.*, **1**, 1941-1946.

Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs, *Vet Surg.*, **26**, 393-397.

Hirakata Y, Yanagihara K (2008). Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.*, **61**, 170-174.

Horowitz NA, Blevins EA, Miller WM, Perry AR, Talmage KE, Mullins ES, Flick MJ, Queiroz KC, Shi K, Spek CA, Conway EM, Monia BP, Weiler H, Degen JL, Palumbo JS (2011). Thrombomodulin is a determinant of metastasis through a mechanism linked to the thrombin binding domain but not the lectin-like domain. *Blood.*, **118**, 2889-2895.

Hosmer DW and Lemeshow S (2000). *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 112-320.

- Innocenti F, Gori AM, Giusti B, Tozzi C, Donnini C, Meo F (2019).** Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department. *Intern Emerg Med.*, **14**, 459-66.
- Isermann B, Hendrickson SB, Zogg M (2001).** Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and causes juvenile-onset thrombosis. *J Clin Invest.*, **108**, 537-546.
- Jacobs JW, Lund PK, Potts JT (1981).** Procalcitonin is a glycoprotein. *Journal of Biological Chemistry.*, **256**, 2803-2807.
- Jiang Q, Akashi S, Miyake K (2000).** Lipopolysaccharide induces physical proximity between CD14 and toll-like receptor 4 (TLR4) prior to nuclear translocation of NF-kappa B, *J Immunol.*, **165**, 3541-3544.
- Kann RK, Seddon JM, Henning J, Meers J (2012).** Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Res. Vet. Sci.*, **93**, 649-654.
- Kajikawa T, et al (1999).** Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1 acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet Immunol Immunopathol.*, **29**, 91-98.
- Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al (2020).** Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.*, **70**, 538–542.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H(1991).** Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? *Thrombosis research.*, **62**, 501-508.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2015).** Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.*, **372**, 1629-1638.
- Kim SD, Baker P, DeLay J, Wood, RD (2016).** Thrombomodulin expression in tissues from dogs with systemic inflammatory disease. *Veterinary pathology.*, **53**, 797-802.
- Klainbart S, Agi L, Bdolah-Abram T, Kelmer E, Aroch I(2017).** Clinical, laboratory, and hemostatic findings in cats with naturally occurring sepsis. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **251**, 1025-1034.
- Korman R, Cerón JJ, Knowles TG, Barker EN, Eckersall PD, Tasker S (2012).** Acute phase response to *Mycoplasma haemofelis* and ‘*Candidatus Mycoplasma haemominutum*’ infection in FIV-infected and non-FIV-infected cats. *Vet. J.*, **93**, 433-438.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M (2006).** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.*, **34**, 1589-1596.

- Lapsley J, Hayes GM, Sumner JP (2019).** Performance evaluation and validation of the Animal Trauma Triage score and modified Glasgow Coma Scale in injured cats: a Veterinary Committee on Trauma registry study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.*, **29**, 478-483.
- Lee AJ, Fowkes FGR, Lowe GD, Rumley A (1995).** Determinants of fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.*, **15**, 1094-1097.
- Lee H (2013).** Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine.*, **24**, 285-291.
- Leli, C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A (2015).** Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Disease Markers.*, **2015**, 701480-701480.
- Levi M, Ten Cate H (1999).** Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.*, **341**, 586-592.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al (2003).** International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.*, **31**, 1250-1256.
- Levi M, Van der Poll T (2005).** Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.*, **15**, 254-259.
- Levi M, Van der Poll T, Schultz M (2012).** New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis, *Neth J Med.*, **70**, 114-120.
- Li YH, Chung HC, Luo CY, Chao TH, Shyu KG, Shi GY, Wu HL (2010).** Thrombomodulin is upregulated in cardiomyocytes during cardiac hypertrophy and prevents the progression of contractile dysfunction. *J Card Fail.*, **16**, 980-990.
- Li J, Carr B, Goyal M, et al (2011).** Sepsis: The inflammatory foundation of pathophysiology and therapy, *Hosp Pract Minneap.*, **39**, 99-112.
- Li YH, Kuo CH, Shi GY, Wu HL (2012).** The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *Journal of biomedical science.*, **19**, 1-8.
- Li D, Zhou Y, Yu J, Yu H, Xia Y, Zhang L, et al (2018).** Evaluation of a novel prognostic score based on thrombosis and inflammation in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Clin Chem Lab Med.*, **56**, 1182-1192.
- Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Muller B (2003).** In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: A novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.*, **144**, 5578-5584.

- Mager JJ, Schutgens REG, Haas FJLM, Wester-mann CJJ, Biesma DH (2001).** The early course of D-dimer concentration following pulmonary artery embolisation. *Thrombosis and haemostasis.*, **86**, 1578-1579.
- Martin GS (2012).** Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes, *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **10**, 701-706.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R (2000).** Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.*, **49**, 57-61.
- Matur E, Eraslan E, Çötelioglu Ü (2017).** Biology of procalcitonin and its potential role in veterinary medicine. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences.*, **1**, 16-27.
- Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R (2002).** The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J Vet Emerg Crit Car.*, **12**, 113-124.
- McCachren SS, Diggs J, Weinberg JB, Dittman WA (1991).** Thrombomodulin expression by human blood monocytes and by human synovial tissue lining macrophages. *Blood.*, **78**, 3128-3132.
- Mehanic S, Baljic R (2013).** The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis, *Materia Sociomedia.*, **25**, 277-281.
- Meisner M (2000).** *Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects.* 3rd ed. Stuttgart Thieme, p: 27-470.
- Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K (2001).** The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology.*, **18**, 79-87.
- Meisner M (2002).** Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.*, **323**, 17-29.
- Meisner M (2014).** Update on procalcitonin measurements. *Annals of Laboratory Medicine.*, **34**, 263-273.
- Melendi, GA, Laham FR, Monsalvo C, Casellas JM, Israele V, Polack NR, Kleeberger SR, Polack FP (2007).** Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus or influenza virus in infants, *Pediatrics.*, **124**, 854-415.
- Mihajlovic D, Draskovic B, Brkic S, Mitic G, Lendak D (2012).** Endothelial dysfunction and interaction between inflammation and coagulation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Health Med.*, **6**, 1309-1314.
- Mol JA, Kwant MM, Arnold IC, Hazewinkel HA (1991).** Elucidation of the sequence of canine (pro)-calcitonin. A molecular biological and protein chemical approach. *Regulatory Peptides.*, **31**, 189-195.

Monreal L, Anglés A, Espada MJ, Monreal M(2000). Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. *Equine Veterinary Journal.*, **32**, 19-25.

Montagna MT, Coretti C, Caggiano G (2011). Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients? *Journal of Preventive Medicine and Hygiene.*, **52**, 38-39.

Moya F, Nieto A, RCandela JL (1975). Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *European Journal of Biochemistry.*, **55**, 407-413.

Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet. J.*, **168**, 2840.

Muller B, White JC, Nyle ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF (2001). Ubiquitous expression of the calcitonin₁ gene in multiple tissues in response to sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, **86**, 396-404.

Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR (2000). Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.*, **28**, 977-983.

Naseri A, İsmail Ş, Turgut K, Güzelbekteş H(2021). Evaluation of coagulation abnormalities and cardiac biomarkers in calves with naturally occurring severe sepsis or septic shock. *Van Veterinary Journal.*, **32**, 28-32.

Nikvand AA, Jalali SM, Ghadrddan Mashhadi A, Razi Jalali M, Hassanpour AS (2019). Clinical, hematologic, hemostatic, and serum biochemical findings related to survival in Arabian horses with colic. *Veterinary Clinical Pathology.*, **48**, 441-448.

Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S (1998). Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol.*, **15**, 202-209.

Ohdama S, Takano S, Miyake S, Kubota T, Sato K, Aoki N (1994). Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases. *Am J Clin Pathol.*, **13**, 101-109.

Ok M, Er C, Yildiz R, Çöl R, Aydoğdu U, Şen İ Guzelbektes H(2015). Evaluation of acute phase proteins, some cytokines and hemostatic parameters in dogs with sepsis. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi.*, **21**, 761-766.

Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A (2004). Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *Journal of Infection.*, **48**, 199-205.

Okamoto T, Tanigami H, Suzuki K, Shimaoka M (2012). Thrombomodulin: a bifunctional modulator of inflammation and coagulation in sepsis. *Critical care research and practice.*, **2012**, 411-420.

Okano S, Yoshida M, Fukushima U, Higuchi S, Takase K, Hagio M (2002). Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet Rec.*, **150**, 245-246.

Olson JD (2015). D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Advances in clinical chemistry.*, **69**, 1-46.

Osterbur K, Whitehead Z, Sharp CR, et al (2011). Plasma nitrate/nitrite concentrations in dogs with naturally developing sepsis and non-infectious forms of the systemic inflammatory response syndrome, *Vet Rec.*, **169**, 554-554.

Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis, *J Am Vet Med Assoc.*, **217(10)**, 1500-1504.

Paltrinieri S (2008). The feline acute phase reaction. *Vet J.*, **177**, 26-35.

Parsons KJ, Owen LJ, Lee K, et al (2009). A retrospective study of surgically treated cases of septic peritonitis in the cat (2000-2007), *J Small Anim Pract.*, **50**, 518-524.

Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D (2019). Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.*, **25**, 1-6.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.*, **35**, 163-187.

Platt, S. R., Radaelli, S. T., & McDonnell, J. J. (2001). The prognostic value of the modified Glasgow Coma Scale in head trauma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **15**, 581-584.

Pumarola M, Brevik L, Badiola S, Vargas A, Domingo M and Ferrer L (1991). *Journal Comparative Pathology.*, **105**, 209-214.

Pusterla N, Magdesian KG, Mapes S, Leutenegger CM (2006). Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. *American Journal of Veterinary Research.*, **67**, 1045-1049.

Ralphs SC, Jessen CR, Lipowitz AJ (2003). Risk factors for leakage following intestinal anastomosis in dogs and cats: 115 cases (1991–2000). *J Am Vet Med Assoc.*, **223**, 73-77.

ReggioriG, Occhipinti G, De Gasperi A (2009). Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients, *Crit Care Med.*, **37**, 3041-3046.

Ribera T, Monreal, L, Armengou, L, Rios, J, Prades M (2011). Synovial fluid D-dimer concentration in foals with septic joint disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **25**, 1113-1117.

Richter KR, Nasr AN, Mexas AM (2018). Cytokine concentrations measured by multiplex assays in canine peripheral blood samples. *Vet Pathol.*, **55**, 53-67.

Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gomez CI (2012). D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.*, **30**, 1991-1999.

Rosenstein PG, Tennent-Brown BS, Hughes D (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: physiology, pathophysiology and measurement. *J Vet Emerg Crit Care.*, **28**, 85-105.

Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K (1999). Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.*, **37**, 789-797.

Sadler E, Lentz SR, Sheehan JP, Tsiang M, Wu Q (1993). Structure-function relationships of the thrombin-thrombomodulin interaction. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis.*, **23**, 183-193.

Sasaki K (2003). Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *J Vet Med Sci.*, **65**, 545-548.

Schneider HG, Lam QT (2007). Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology.*, **39**, 83-390.

Schmidt EM, Eckersall PD (2015). Acute phase proteins as markers of infectious diseases in small animals. *Acta Vet. Beograd.*, **65**, 149-161.

Segev K, et al (2006). Toxic neutrophil in cats: clinical and clinicopathologic features, and disease prevalence and outcomea retrospective case control study. *J Vet Intern Med.*, **20**, 20-31.

Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M (2012). Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res.*, **129**, 290–295.

Sharp CR (2019). *Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction syndrome*. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, s: 1030-1037.

Shipov A, Milgram J, Shalev N, Aroch I, Segev G (2018). Changes in D-dimer concentration after soft tissue and orthopedic surgery in dogs. *Veterinary Surgery.*, **47**, 406-411.

Silverstein DC, Montealegre C, Shofer FS (2009). The association between vascular endothelial growth factor levels and clinically evident peripheral edema in dogs with systemic inflammatory response syndrome, *J Vet Emerg Crit Care.*, **19**, 459-466.

Silverstein DC (2012). Tornadoes, sepsis, and goal-directed therapy in dogs, *J Vet Emerg Crit Care.*, **22**, 395-397.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.*, **315**, 801-810.

Stokol T, Brooks MB, Erb HN, Mauldin GE (2000). D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research.*, **61**, 393-398.

Stokol TE, HN, De Wilde L, Tornquist SJ, Brooks M(2005). Evaluation of latex agglutination kits for detection of fibrin (ogen) degradation products and D-dimer in healthy horses and horses with severe colic. *Veterinary Clinical Pathology.*, **34**, 375-382.

Stokol T, Brooks M, Rush JE, Rishniw M, Erb H, Rozanski E, Gelzer AL(2008). Hypercoagulability in cats with cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **22**, 546-552.

Suzuki K, Nishioka J, Hayashi T, Kosaka Y (1988). Functionally active thrombomodulin is present in human platelets. *J Biochem.*, **104**, 628-632.

Tamamoto T, et al (2013). Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *J Vet Diagn Invest.*, **25**, 428-432.

Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, Von Eckardstein A, Assmann G, Koehler E(1999). D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *European Heart Journal.*, **20**, 1493-1502.

Tholen I, Weingart C, Kohn B(2009). Concentration of D-dimers in healthy cats and sick cats with and without disseminated intravascular coagulation (DIC). *Journal of Feline Medicine & Surgery.*, **11**, 842-846.

Tohda G, Oida K, Okada Y, Kosaka S, Okada E, Takahashi S, Ishii H, Miyamori I (1988). Expression of thrombomodulin in atherosclerotic lesions and mitogenic activity of recombinant thrombomodulin in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **18**, 1861-1869.

Tripodi A (2011). D-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clin Chem.*, **57**, 1256-1262.

Troia, R. (2018). *Biomarkers of Sepsis and Multiorgan Dysfunction Syndrome in Critically ill Dogs and Cats.* Thesis of Doctora Degree, University of Bologna, Italy.

Troia R, Gruarin M, Foglia A, Agnoli C, Dondi, F, Giunti M (2017). Serum amyloid A in the diagnosis of feline sepsis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, **29**, 856-859.

Troia R, Mascalzoni G, Calipa S, Magagnoli I, Dondi F, Giunti M (2019). Multiorgan dysfunction syndrome in feline sepsis: prevalence and prognostic implication. *Journal of feline medicine and surgery.*, **21**, 559-565.

Tuna GE, Ulutaş B (2015). Acute phase proteins as biomarkers of disease. *J. Vet. Sci. Intern. Med. Special Topics.*, **1**, 8-19.

Vallet B, Wiel E (2001). Endothelial cell dysfunction and coagulation, *Crit Care Med.*, **29(7)**, 36-41.

Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J (2003). Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock, *Clin Microbiol Rev.*, **16**, 379-414.

Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM (2004). Thrombomodulin-protein CEPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **24**, 1374-1383.

Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T (2020). Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury. *Frontiers in Immunology.*, **11**, 575-890.

Vincent JL, Nelson DR, Williams MD (2011). Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Crit Care Med.*, **39(5)**, 1050-1055.

Voves C, Wuillemin WA, Zeerleder S (2006). International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, **17**, 445-51.

Weiler H, Isermann B (2003). Thrombomodulin. *J Thromb Haemost.*, **1**, 1515-1524.

Winkler KP, Greenfield CL, Schaeffer, D J (2003). Bacteremia and bacterial translocation in the naturally occurring canine gastric dilatation-volvulus patient. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, **39**, 361-368.

Xu Z, Cheng B, Fu S, Liu X, Xie G, Li Z, et al (2019). Coagulative biomarkers on admission to the ICU predict acute kidney injury and mortality in patients with septic shock caused by intra-abdominal infection. *Infect Drug Resist.*, **12**, 2755-64.

Yılmaz Z, Ilcol YO, Ulus IH (2008). Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. *Critical Care Medicine.*, **36**, 828-33.

Yin Q, Liu B, Chen Y, Zhao Y, Li C (2013). The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department. *Thromb Res.*, **132**, 471-476.

Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA (2005). Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.*, **128**, 2864-75.

Zhan Z, Li CS(2012). Prognostic value of D-dimer in patients with sepsis in emergency department: a prospective study. *Zhongguo wei Zhong Bing ji jiu yi xue= Chinese Critical Care Medicine. Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue.*, **24**, 135-139.

Zhang Y, Weiler-Guettler H, Chen J, Wilhelm O, Deng Y, Qiu F, Nakagawa K, Klevesath M, Wilhelm S, Böhrer H, Nakagawa M, Graeff H, Martin E, Stern DM, Rosenberg RD, Ziegler R, Nawroth PP (1998). Thrombomodulin modulates growth of tumor cells independent of its anticoagulant activity. *J Clin Invest.*, **101**, 1301-1309.

Zoia A, Drigo M, Piek C J, Simioni P, Caldin M(2017). Hemostatic Findings in Ascitic Fluid: A Cross-Sectional Study in 70 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **31**, 43-50.

