

	<p>ABDULLAH DÖZEN</p> <p>İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)</p> <p>YÜKSEK LİSANS</p> <p>2018</p> <p>↻</p>	  <p>T.C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI VTF-2017-000</p> <p>AKUT İSHALLİ KÖPEKLERDE PLAZMA PROKALSİTONİN KONSANTRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ</p> <p>ABDULLAH DÖZEN YÜKSEK LİSANS TEZİ</p> <p>DANIŞMAN Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA</p> <hr/> <p>AYDIN 2018</p>
--	--	---

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

AKUT İSHALLİ KÖPEKLERDE PLAZMA PROKALSİTONİN
KONSANTRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ABDULLAH DÖZEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-17037 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2018

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansımın her aşamasında ilgi ve desteğini eksik etmeyen, çalışmalarımı ince bir süzgeçten geçirerek bu tezin hazırlanmasında büyük emek sarfeden, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya,

Laboratuvar analizleri aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a,

Çalışmalarım sırasında sağladıkları bilimsel destek ve yardımları sebebiyle Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a, Prof. Dr. Serdar PAŞA'ya, Prof. Dr. Kerem URAL'a, Yrd. Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Öğrenimim süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e, Araş. Gör. Dr. Gülten Emek TUNA'ya, Araş. Gör. Dr. Songül TOPLU'ya, Araş. Gör. Dr. Ceren DİNLER'e, Araş. Gör. Yasin PARLATIR'a,

Yüksek lisansım boyunca deneyimlerini ve yardımlarını hiç çekinmeden benimle paylaşarak manevi desteği ile beni her zaman güvenli ve güçlü hissettiren hocam, ağabeyim, ilham kaynağım Dr. Göksel BAYRAMLI'ya,

Çalışmam sırasında zor günlerimi kolaylaştıran değerli meslektaşlarım Gamze KARAOĞLAN ve Emin GÖNÜL'e,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan ve hayatını bizim için yaşanmamış kılan sevgili babam Fikret DÖZEN'e ve annem Güner DÖZEN'e; kardeşim Cemre DÖZEN'e ve dayım Tamer KALE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Köpeklerde İshal.....	3
2.1.1. Etiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenez.....	6
2.2. SIRS ve Sepsis.....	11
2.2.2. Patogenez.....	13
2.2.3. İshal ve Sepsis.....	19
2.3. Prokalsitonin.....	21
2.3.1. Prokalsitoninin Moleküler Yapısı ve Biyosentezi.....	21
2.3.2. Prokalsitoninin İnsan Hekimliğindeki Önemi	23

2.3.2.1. Prokalsitoninin Sepsis Tanısındaki Yeri.....	25
2.3.3. Veteriner Hekimlikte Prokalsitonin.....	26
2.3.3.1. Köpeklerde Prokalsitonin.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Hayvan Materyali.....	30
3.2. Muayene Protokolü ve Alt Gruplandırma.....	33
3.3. Laboratuvar Analizleri.....	35
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR.....	38
4.1. Klinik Bulgular.....	38
4.2. Laboratuvar Bulgular.....	44
4.2.1. Etiyolojiyle İlgili Fekal Bulgular.....	44
4.2.2. Hematolojik Bulgular.....	44
4.2.3. Biyokimyasal Bulgular.....	48
4.4. Prognostik Değerlendirme.....	52
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR.....	61
EKLER.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	78

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CARS	: Kompansatuar anti-inflamatuar reaksiyon sendromu
CCP-1	: Karboksipeptid-1
CCV	: Canine Coronavirus
CDV	: Canine Distemper Virus
CnMV	: Canine Minute Virus
CPV	: Canine Parvovirus
CRP	: C-reaktif protein
CRV	: Canine Rotavirus
CT	: Kalsitonin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GDV	: Gastrik Dilatasyon Volvulus
IBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarit
mg	: Miligram
MIF	: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
ml	: Mililitre
MODS	: Çoklu organ disfonksiyon sendromu
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
PCT	: Prokalsitonin
pg	: Pikogram
PGE	: Prostaglandin E
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RT-qPCR	: Kantitatif ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SD	: Standart sapma
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF-α	: Tümör nekrozis faktörü
TxB2	: Tromboksan B2

Xmax : Maksimal değer
Xmin : Minimal değer
 \bar{X} : Aritmetik ortalama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Villus ve kriptlerin yapısı.....	7
Şekil 2. Canine Parvovirus enfeksiyonunda intestinal villus hasarı.....	10
Şekil 3. Sepsis ve SIRS arasındaki ilişki.....	11
Şekil 4. SIRS'a bağlı anti-inflamatuar ve proinflamatuvar süreç.....	15
Şekil 5. Sitokin üretiminin LPS tarafından uyarılışı.....	18
Şekil 6. Sepsiste rol oynayan sitokinler ve aralarındaki denge.....	18
Şekil 7. İntestinal bariyer hasarında immun sistemin uyarılışı.....	20
Şekil 8. Prokalsitoninden kalsitonin sentezi.....	22
Şekil 9: PCT ve bazı biyobelirteçlerin sepsisteki kinetikleri.....	24
Şekil 10. Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik sağaltımı.....	24
Şekil 11. Kayıt ve muayene formu.....	33
Şekil 12. PCT standart eğrisi.....	36
Şekil 13. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin vücut sıcaklıkları.....	40
Şekil 14. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin kalp frekansları.....	40
Şekil 15. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin solunum frekansları.....	41
Şekil 16. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishalleri köpeklerin vücut sıcaklıkları.....	42
Şekil 17. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishalleri köpeklerin kalp frekansları.....	43
Şekil 18. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishalleri köpeklerin solunum frekansları.....	43

Şekil 19. Sağlıklı kontrol ve ishali gruptaki köpeklerin WBC sayıları.	45
Şekil 20. Sağlıklı kontrol ve ishali gruptaki köpeklerin nötrofil sayıları.	46
Şekil 21. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishali köpeklerin WBC sayıları.....	47
Şekil 22. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishali köpeklerin nötrofil sayıları.....	48
Şekil 23. Sağlıklı kontrol ve ishali gruptaki köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	49
Şekil 24. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishali köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	50
Şekil 25. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan CPV ile enfekte köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Köpeklerde başlıca ishal nedenleri.....	4
Tablo 2. Köpeklerde patofizyolojisine göre ishal nedenleri	9
Tablo 3. İnsanlarda SIRS kriterleri.....	12
Tablo 4. SIRS ve sepsisin klinik görünümü.....	16
Tablo 5. Evcil hayvanlarda plazma PCT konsantrasyonunun değerlendirildiği önceki çalışmalar.....	27
Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubundaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.....	30
Tablo 7. İshalli gruptaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.....	31
Tablo 8. Sağlıklı kontrol ve ishalli gruptaki köpeklerin cinsiyet dağılımları.....	32
Tablo 9. Sağlıklı kontrol ve ishalli gruptaki köpeklerin ırk bilgileri.....	32
Tablo 10. Köpeklerde SIRS kriterleri.....	34
Tablo 11. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalli köpeklerin cinsiyet dağılımları...	34
Tablo 12. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalli köpeklerin ırk dağılımları.....	35
Tablo 13. İshalin ilk görülmesi ile muayene zamanı arasındaki süre.....	38
Tablo 14. İshalli köpeklerde dışkılama sıklıkları.....	38
Tablo 15. Akut ishalli köpeklerin SIRS'a göre alt gruplandırması.....	39
Tablo 16. SIRS (+) köpeklerin sağladıkları kriter sayılarına göre dağılımları.....	39
Tablo 17. Sağlıklı kontrol ve ishalli köpeklerin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları.....	39

Tablo 18. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları.....	42
Tablo 19. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin etiyolojik bulguları.....	44
Tablo 20. Sağlıklı kontrol ve ishal grubundaki köpeklerin hematolojik bulguları.....	45
Tablo 21. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin hematolojik bulguları.....	47
Tablo 22. Sağlıklı kontrol ve ishallerli gruptaki köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	49
Tablo 23. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	50
Tablo 24. Sağladıkları kriter sayılarına göre gruplandırılan SIRS (+) köpeklerin PCT konsantrasyonları.....	51
Tablo 25. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan CPV ile enfekte/enfekte olmayan köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	51
Tablo 26. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin sağaltım sonrası sağlık durumları.....	53
Tablo 27. Sağaltım sonrası sağlık durumuna göre gruplandırılan köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları.....	54
Tablo 28. Sahiplenilme yerlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin sağaltım sonrası sağlık durumları	54
Tablo 29. Aşılama durumuna göre, köpeklerin sağaltım sonrası sağlık durumları.....	54

ÖZET

AKUT İSHALLİ KÖPEKLERDE PLAZMA PROKALSİTONİN KONSANTRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dözen A. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2018.

Bu çalışmada akut ishallerde; plazma prokalsitonin (PCT) konsantrasyonunun durumunun belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada 1,5-8 aylık yaş aralığında 30 sağlıklı kontrol, 50 akut ishallerde olmak üzere toplam 80 köpek incelendi. Akut ishallerde grup, köpeklerdeki sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerine göre, SIRS (-) ve SIRS (+) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Kan ve dışkı örnekleri her köpekten bir kez alındı. Tam kan örneklerinde WBC, nötrofil, hematokrit ve hemoglobin değerleri; plazmada PCT konsantrasyonu ölçüldü. Dışkı örnekleri canine parvovirus antijen, konjunktival sekretler canine distemper virus antijen varlığı açısından değerlendirildi. Akut ishallerde grupta ortanca plazma PCT konsantrasyonu 53,58 pg/ml (Xmin-Xmax: 33,77-486,24 pg/ml) olarak belirlendi. Sağlıklı (kontrol) grupta ortanca plazma PCT konsantrasyonu 42,27 pg/ml (Xmin-Xmax: 30,81-57,50 pg/ml) olarak saptandı. Elli ishallerde köpekten, SIRS kriterlerinin 2'sini sağlayan 6 adet (%26,1), 3'nün sağlayan 8 adet (%34,8) ve 3'ten daha fazlasını sağlayan 9 (%39,1) köpek tespit edilirken, 27 ishallerde köpekte SIRS varlığı belirlenmedi. Plazma PCT konsantrasyonu akut ishallerde köpeklerde sağlıklılara, SIRS (+) akut ishallerde köpeklerde de (41,76 pg/ml) SIRS (-) akut ishallerde köpeklerde (87,19 pg/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Plazma PCT konsantrasyonu CPV ile enfekte SIRS (+) akut ishallerde köpeklerde, CPV ile enfekte SIRS (-) ishallerde köpeklerden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İshallerde hastalarda mortaliteyi artıran SIRS'ın köpeklerde erken ve güvenli tanısında plazma PCT konsantrasyonunun kullanılabileceği, sağaltım etkinliğinin kontrolünde plazma PCT konsantrasyonunun yeri ve öneminin belirlenmesi için ileride yapılacak çalışmaların yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Köpek, ishal, prokalsitonin, SIRS

ABSTRACT

EVALUATION OF PLASMA PROCALCITONIN CONCENTRATION IN DOGS WITH ACUTE DIARRHEA

Dozen A. Adnan Menderes University Institute of Medical Sciences Internal Medicine (Veterinary) Department Master's Thesis, Aydın, 2018.

The aim of this study was to evaluate the condition of plasma procalcitonin (PCT) concentrations in dogs with acute diarrhea. For this purpose, 30 healthy (control) and 50 dogs with acute diarrhea aged between 1.5 to 8 months were studied. The acute diarrhea group was divided into two subgroups SIRS (-) and SIRS (+) according to the SIRS criteria dogs. Blood and stool specimens were collected for once from each dog. In whole blood samples WBC, neutrophil, hematocrit, hemoglobin values and PCT concentrations in plasma were all measured. Fecal specimens and conjunctival secretions were examined for the presence of canine parvovirus antigen and distemper virus respectively. In the acute diarrhea group the median plasma PCT concentration was 53.58 pg/ml (Xmin-Xmax: 33.77- 486.24 pg/ml). In the healthy group the median PCT concentration was 42.27 pg/ml (Xmin-Xmax: 30.81-57.50 pg/ml). Of the 50 dogs with diarrhea, 6 dogs (%26.1) fulfilled 2 criteria, 8 dogs (%34.8) fulfilled 3 criteria and 9 dogs (%39.1) fulfilled more than 3 SIRS criteria whereas 27 dogs with diarrhea were not associated with presence of SIRS. Plasma PCT levels differed significantly between the diarrheic and healthy control group, and between the SIRS positive and SIRS negative dogs with acute diarrhea. Plasma PCT concentration was significantly higher in SIRS (+) acute diarrheic dogs infected with CPV than in SIRS (-) acute diarrheic dogs infected with CPV. It was concluded that plasma PCT concentration can be used in the early and safe diagnosis of SIRS, which increases mortality in patients with diarrhea and the future studies would be beneficial in determining the role and the importance of the plasma PCT concentration in the control of treatment efficacy.

Anahtar Kelimeler: Dog, diarrhea, procalcitonin, SIRS

1. GİRİŞ

İshal; dışkının sıvı içeriği, volumü ve defekasyon sıklığında artışla karakterize, köpeklerde sık rastlanılan ve ölümcül de olabilen bir semptomdur. Vücut sıvılarının daha fazla olmasına rağmen regülasyon mekanizmalarındaki ve immunitedeki yetersizliğe bağlı olarak yeni doğanlarda ve yavrularda ishal daha sık görülmekte, sonuçları diğer yaşam dönemlerine göre daha ciddi olmaktadır (Münnich ve ark, 2014; Mila ve ark, 2017). Bu yönüyle veteriner hekimlikte, neden olduğu doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıplarla önemli bir sorun olan ishal, güncelliğini korumaktadır.

İshalin oluşumunda rol oynayan mekanizmalar gastrointestinal bariyerin bütünlüğünün bozulmasına da yol açabilir. Bağırsaklardaki epitel yıkımı sonucu, floradaki mikroorganizmalar ve ürettikleri toksinler sirkülasyona katılır ve sepsis şekillenir (Ruaux, 2011). Hastanın enfeksiyona verdiği düzensiz yanıt sonucu şekillenen ve yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanan sepsis, klinik ve bilimsel açıdan hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimlikte güncelliğini korumaktadır (Karlsson ve ark, 2015; Singer ve ark, 2016). Sepsise bağlı mortalitenin insanlarda %28 ile %50 (Wood ve Angus, 2004), hayvanlarda da %36 ile %53 arasında olduğu bildirilmektedir (de Laforcade ve ark 2003; Burkitt ve ark, 2007; Kenney ve ark, 2010; Cortellini ve ark, 2015).

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin (CT) hormonunun prekürsörü olan, primer olarak tiroid bezindeki C-hücrelerince ve küçük miktarlarda da akciğer ve bağırsak gibi organlardaki nöroendokrin dokularca sentezlenen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan öncül bir proteindir (Becker ve ark, 2004; Jin ve Khan 2010). Sağlıklı insanlarda plazma prokalsitonin konsantrasyonlarının, test ölçüm limitinin (10 pg/ml) altında olduğu, özellikle bakteriyel sepsiste belirgin olarak arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (Dandona ve ark, 1994; Lam ve ark, 2016, Spoto ve ark, 2018). Plazma PCT konsantrasyonunun, bakteriyel sepsiste 6 - 12 saat içerisinde hızlı bir artış göstermesi yanında, enfeksiyonun kontrol altına alınması ile birlikte hızla düşmesi; tanısal ve sağaltım etkinliğinin kontrolü amacıyla klinik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. (Rohini ve ark, 2013). Günümüzde insan hekimliğinde; özellikle yoğun bakım üniteleri ve enfeksiyon bölümlerinde plazma PCT konsantrasyonunun ölçümü, tanı, ayırıcı tanı ve prognostik değerlendirme amaçlı güvenli bir biyobelirteç olarak kullanım bulmaktadır. Son yıllarda sığır (Ercan ve ark, 2016; Bonelli ve ark, 2018) ve atlarda (Bonelli ve ark, 2015a; Bonelli ve ark, 2015b; Bonelli ve ark, 2017)

sınırlı sayıdaki çalışmada, plazma PCT konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Köpeklerde plazma PCT konsantrasyonları; *Babesia canis* enfeksiyonu (Brkljačić ve ark, 2014), endotoksin uygulaması (Yılmaz ve ark, 2008), aseptik cerrahi travma (Gürbüz ve Ulutaş, 2017 ile gastrik dilatasyon volvulus (GDV) (Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018a) ve sepsiste (Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018b) araştırılmıştır. Bilgilerimize göre; akut ishallerde köpeklerde plazma/serum PCT konsantrasyonunun durumuyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sunulan çalışmada akut ishallerde köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde İshal

İshal; dışkının sıvı içeriği, volümü ve defekasyon sıklığında artışla karakterize, köpeklerde sık rastlanılan ve ölümcül de olabilen bir semptomdur. Vücut sıvılarının daha fazla olmasına rağmen regülasyon mekanizmalarındaki ve immunitedeki yetersizliğe bağlı olarak yeni doğanlarda ve yavrularda ishal daha sık görülmekte, sonuçları diğer yaşam dönemlerine göre daha ciddi olmaktadır (Münnich ve ark, 2014 ve ark, 2017). Bu yönüyle veteriner hekimlikte, neden olduğu doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıplarla önemli bir sorun olan ishal, güncelliğini korumaktadır.

2.1.1. Etiyoloji

Köpeklerde ishalin etiyojisi kompleks olup, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere 2 temel neden rol oynar (Tablo 1; Nind, 2011; Willard, 2013). Seyrine göre de ishal akut ve kronik olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmaktadır. Akut ishal, 14 günden daha kısa süren ishal durumlarını tanımlar ve bunlar çoğunlukla enfeksiyöz kökenlidir (Schulz ve ark, 2008).

İshalin etiyojisi ve seyrine göre sınıflandırılması, hem klinik hem de araştırma yönüyle önemlidir. Bu kapsamda ishalin etiyojisiye göre enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz, seyrine göre de akut ve kronik olarak sınıflandırılması yaygın değerlendirmelerdir (Schulz ve ark, 2008; Volkmann ve ark, 2017). Köpeklerde ishale neden olan başlıca nedenler Tablo 1’de özetlenmiştir (Nind, 2011; Willard, 2013).

Tablo 1. Köpeklerde başlıca ishal nedenleri (Nind, 2011; Willard, 2013)

Enfeksiyöz	Viral	<p>Canine parvovirus</p> <p>Canine coronavirus</p> <p>Canine paramyxovirus (Distemper)</p> <p>Canine rotavirus</p>
	Bakteriyel	<p><i>Clostridium spp.</i></p> <p><i>Campylobacter spp.</i></p> <p><i>Eschericia coli</i></p> <p><i>Salmonella spp.</i></p> <p><i>Yersinia enterocolitica</i></p> <p><i>Staphylococcus spp.</i></p> <p><i>Leptospira spp.</i></p> <p><i>Proteus spp.</i></p> <p><i>Pseudomonas spp.</i></p>
	Paraziter	<p><i>Toxocara canis</i></p> <p><i>Toxocara leonina</i></p> <p><i>Ancylostoma caninum</i></p> <p><i>Giardia spp.</i></p> <p><i>Trichuris vulpis</i></p> <p><i>Cryptosporidium parvum</i></p> <p><i>Ollulanus tricuspis</i></p> <p><i>Strongyloides spp.</i></p> <p><i>Isospora canis</i></p>
	Mikotik	<p><i>Histoplasma capsulatum</i></p> <p><i>Aspergillus spp.</i></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p><i>Pythium spp.</i></p>
	Riketsiyal	<p><i>Rickettsia rickettsii</i></p> <p><i>Neorickettsia helminthoeca</i></p> <p><i>Neorickettsia elokominica</i></p>

Tablo 1. Köpeklerde başlıca ishal nedenleri (devam).

Nonenfeksiyöz	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik hastalıklar• Anatomik değişiklikler• Dolaşım bozuklukları• İmmün yetmezlikler• Yangısal değişiklikler	<ul style="list-style-type: none">• İlaçlar• Toksinler• Psikojenik nedenler• Fonksiyonel bozukluklar
---------------	--	---

Akut ishallerin etiolojisinde viral etkenler önemli rol oynar. Viral etkenler arasında özellikle yavru köpeklerde, canine parvovirus (CPV) ve canine distemper virus (CDV) yüksek morbidite ve mortalite ile büyük öneme sahiptir (Prittie, 2004).

Canine Parvovirus enfeksiyonu; akut hemorajik enteritisle seyreden, çok bulaşıcı viral bir hastalıktır. Etken *Parvoviridae* ailesine ait, tek zincirli DNA genomuna sahip olan zarfsız bir virustur (Appel ve ark, 1979). Köpeklerde parvoviral enteritis ilk olarak 1977’de Amerika Birleşik Devletleri’nde bildirilmiş (Eugster ve Nain, 1977), fakat virusun identifikasyonu 1979’da Kanada’da yapılmıştır (Appel ve ark, 1979). Etkenin, Feline Panleukopenia Virus (FPV)’un mutasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Tattersall ve ark, 2005). CPV genetik ve antijenik olarak, köpeklerde neonatal ölümlerden sorumlu olan canine parvovirus tip 1 (CPV-1) olarak bilinen canine minute virus (CnMV) ile ilişkisizdir (Tattersall ve ark, 2005).

Her yaş grubunda görülebilen hastalığın 6 hafta ile 6 aylık yaş aralığında aşılammış köpeklerde, erişkinlere göre daha yüksek risk oluşturduğu bildirilmektedir (Godsall ve ark, 2010; Behera ve ark, 2015). Morbidite oranı %100’e ulaşabilen enfeksiyonda mortalitenin sağaltım uygulananlarda %4-48 arasında değiştiği, uygulanmayanlarda ise %91’e ulaştığı rapor edilmektedir (Meunier ve ark, 1985; Prittie, 2004; Nandi ve Kumar, 2010).

Enfeksiyon klinik olarak; kusma, dehidrasyon, kahverengi renkli ya da tamamen kanlı, kötü kokulu ishal ve şiddetli olgularda yüksek ateş ile karakterizedir (Pollock ve Coyne, 1993; Bagshaw ve ark, 2014). Klinik belirtiler; etkenin virulansı ve virusun dozu, köpeğin yaşı ve bağışıklık durumu ve eş zamanlı paraziter, bakteriyel, viral enfeksiyon varlığına bağlıdır (McAdaragh ve ark, 1982; Kilian ve ark, 2018). Yavrularda CPV enfeksiyonuna predispozisyon oluşturan faktörler; yetersiz maternal bağışıklık, bağırsak parazitleri, aşırı kalabalık, sağlıksız ve stresli çevresel koşullar olarak sıralanmaktadır (Hoskins, 1997). Doberman, Rottweiler ve Alman Çoban köpeklerinin diğer ırklara göre CPV enfeksiyonuna daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (Ling ve ark, 2012).

Köpeklerde ishale neden olan diğer bir diğer viral etken CDV, oldukça bulaşıcı bir patojendir. *Paramyxoviridae* ailesinin Morbillivirus sınıfına ait virüs, tek zincirli bir RNA genomuna sahip, negatif polaritelidir (Greene ve Appel 2006; Loots ve ark, 2017). Aşılama ile bağışıklık sağlanabilmesi ve dünyada yaygın aşılama uygulanmasına rağmen distemper, köpeklerin önemli bir hastalığı olmayı sürdürmektedir (Walker, 2014). Evcil köpeklerde enfeksiyonun akut generalize formu yüksek mortalite ile seyretmektedir. Hastalığın seyri ve şiddeti esas olarak hayvanın yaşı ve bağışıklık durumu ile etkenin virulansına bağlıdır (Deem ve ark, 2000; Beineke ve ark, 2015).

Distemper; gastrointestinal sistem, solunum sistemi, omurilik ve beyin de dahil olmak üzere birçok vücut sistemini etkileyerek yüksek ateş, letarji, konjunktivis, göz ve burun akıntısı, taban yastıklarının sertleşmesi, solunum güçlüğü, öksürük, iştah kaybı , kusma ve ishal gibi belirtilerle karakterize bir hastalıktır (Lan ve ark 2006).

Canine coronavirus (CCV) ve canine rotavirus (CRV)'e bağlı ishaller, kendiliğinden düzelebildiği gibi ya da kısa süreli sağaltım ile iyileşebilen enfeksiyonlar olup, çoğunlukla asemptomatik seyreder (Schulz ve ark, 2008)

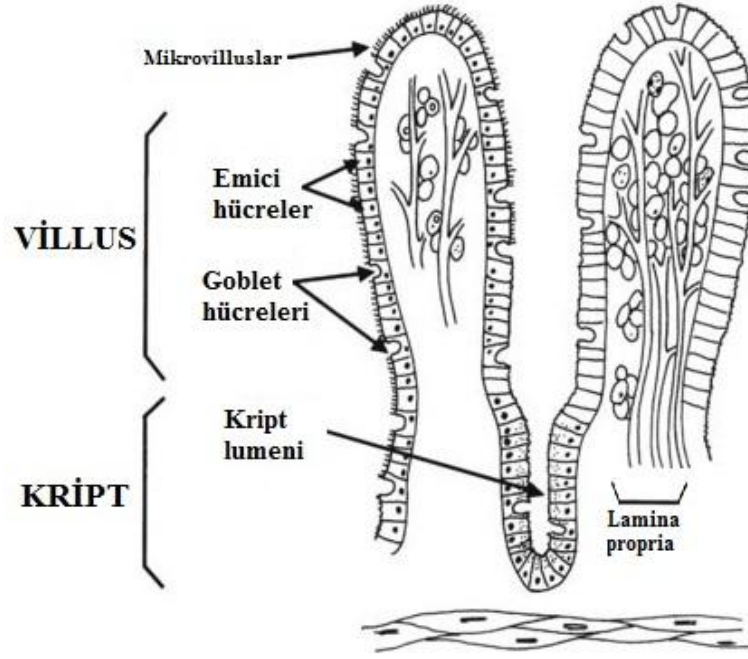
2.1.2. Patogenez

Gastrointestinal hastalıkların en sık görülen klinik belirtilerinden biri olan ishal, sindirim sistemi dışındaki bozukluklara bağlı da şekillenebilir (Schiller ve ark, 2014). Köpeklerde ince bağırsak ve kalın bağırsak ishalleri genellikle farklı etioloji, patofizyoloji ve klinik bulgulara sahiptir. Bu nedenle tanı ve sağaltıma yaklaşımlar farklılıklar gösterir.

İnce bağırsak ishalleri, günde 3-5 kez dışkılama ve fazla sulu dışkı çıkışı ile karakterizedir (Salem, 2014). Abdomende gerginlik ya da dışkı pasajında zorlanma çoğu zaman görülmez. İnce bağırsak ishali olan köpeklerde kusma ve kilo kaybı sık görülür. Bu tip ishal hemorajik ise kanın sindirilmesi sonucu dışkı melena tarzda olmaktadır. Akut ince bağırsak ishallerinin önemli kısmını enfeksiyöz ishaller oluşturmaktadır (Moreno, 2017).

Köpek ve kedilerin ince bağırsakları nispeten kısa olduğu için, gıdanın absorpsiyonunu ve dijesyonunu verimli hale getirmek adına bağırsak boyunca lumene doğru kıvrımlar mevcuttur. Bu kıvrımlar sayesinde yüzey alanı on kat arttırılır. Bunlar villus olarak adlandırılır ve ince bağırsağın fonksiyonel birimleri olarak görev yaparlar. Her villus, enterosit adı verilen mukozal epitelyum hücreleriyle kaplıdır. Bu enterositler, intestinal mukus üretiminden sorumlu Goblet hücreleri ve emici hücreler olmak üzere iki fonksiyonel birime

ayrılırlar. Her villusun taban kısmında oluşan çöküntüye Lieberkühn kripti adı verilir. Kript epitelyumunu da enterositleri oluşturur. Enterositler arasında, “tight junction” adı verilen sıkı bağlantılar mevcuttur. Her enterotisin luminal yüzeyinde, gıda partiküllerinin emilimi için mikrovillus adı verilen, sindirim enzimlerini taşıyan oluşumlar vardır. Epitelyumun altında, villusların iç kısmını oluşturan *Lamina propria* olarak adlandırılan vasküler katman bulunmaktadır (Şekil 1; Burrows ve ark, 1995).



Şekil 1: Villus ve kriptlerin yapısı (Burrows ve ark, 1995).

Kolon ve rektumu kapsayan kalın bağırsak ishallerinde köpekler genellikle günde en az 5 kere dışkılama yapar ve dışkının kıvamı yumuşaktır (Volkman ve ark, 2017). Dışkı çıkışında zorlanma, fazla ıknama görülür. Dışkıda kan (hematokezi) ve mukus bulunabilmektedir.

Kalın bağırsağın mukozası, fonksiyonel anlamda ince bağırsaktan farklıdır. Kalın bağırsaktaki mukozal hücreler, kolonositler olarak adlandırılır ve yeni hücrelerin üretildiği kriptler var olsa da, ince bağırsaktaki gibi villus veya mikrovilluslar yoktur (Burrows ve ark, 1995). Kolonositler arasında mukus üretiminden sorumlu çok sayıda Goblet hücresi bulunur. Kolonositlerin esas görevi, dışkı rektumda depolanmadan önce su ve sodyum klorür emilimini sağlamaktır. Kolona gelen suyun %90'ı emilebilir ve ince bağırsaklardan aşırı miktarda sıvı gelse dahi kolon, dışkıdaki su miktarını kontrol altında tutabilecek fonksiyonel rezerve

sahiptir. Ancak bu mekanizmayı bozacak şekilde, kolonositlerde hasar ve işlev bozukluğu, ishal ile sonuçlanmaktadır (Volkman ve ark, 2017). Sindirilmeden kalın bağırsağa kadar gelen içeriğin burada bakteriyel fermantasyona uğraması sonucu uçucu yağ asitleri ile birlikte açığa çıkan laktik asit, osmolariteyi artırır ve buna bağlı olarak az yoğun ortamdan çok yoğun ortama sıvı geçer. Sonuç olarak dışkıdaki sıvı miktarı daha çok artar (Heyman, 2000).

Köpeklerde akut ishal, aşağıda açıklanan 4 temel mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (Willard, 2013).

Ozmotik ishal: Malabsorbsiyon ve maldigesyonun geliştiği durumlarda oluşan ishaldir. İnce bağırsaklarda, sindirilmeyen ya da absorbe edilmeyen gıdalar ozmolariteyi artırarak sıvıların absorpsiyonunu ve taşınmasını engeller. Bağırsak epitelinde, sadece villuslar üzerindeki olgun enterotistleri hedef alan CCV ve CRV enfeksiyonları ozmotik ishale örnektir. Köpeklerde CPV, ozmotik ishalin en sık görülen nedeni olarak değerlendirilmektedir.

Sekretuar ishal: Kript enterositleri tarafından bağırsak lumenine aşırı sıvı ve elektrolit salınımı ile oluşan ishaldir. İnce bağırsakta *Clostridium perfringens*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter spp.* gibi patojenler tarafından salınan toksinler sonucu şekillenen hücre içi uyarım, salgı aktivitesinde artışa yol açar ve ishal şekillenir. Bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan sindirilmeyen safra asitleri ve hidroksillenmiş yağ asitleri, kalın bağırsakta sıvı sekresyonunu uyarmaktadır.

Mukozal permabilite bozukluğuna bağlı ishal: Bağırsakta mukozal bütünlüğün ya da dolaşımın sekteye uğradığı durumlarda, hidrostatik basıncın artması ile absorpsiyonda meydana gelen zorlanma sonucu şekillenen ishaldir. İnflamatuar, infiltratif veya ülseratif hastalıklar ya da portal hipertansiyon, mukozal bütünlüğü bozarak bağırsak lumenine sıvı geçişine neden olabilir.

Motilite bozukluğuna bağlı ishal: Bağırsak motilitesindeki değişiklikler sonucu şekillenen ishaldir. Hiperomotilite durumlarında içeriğin taşınmasının hızlanması ile bağırsak mukozasına temas süresi kısalmış, buna bağlı olarak absorpsiyon ve digesyon olumsuz etkilenir. Hipomotilite durumlarında ise bağırsaktaki segmental kasılmaların azalması sonucu, besin partikülleri mukozal yüzeyin absorpsiyon ve digesyon kapasitesine daha az maruz kalır. Luminal içerikteki hacim artışı peristaltik motiliteyi artırır (Salem, 2014). Sonuç olarak gıda maddeleri absorpsiyon ve digesyona uğramadan ishal şeklinde vücuttan uzaklaştırılır. Örneğin irritabl bağırsak sendromu (IBS), hem hiperomotilite hem de hipomotilite ile seyreder.

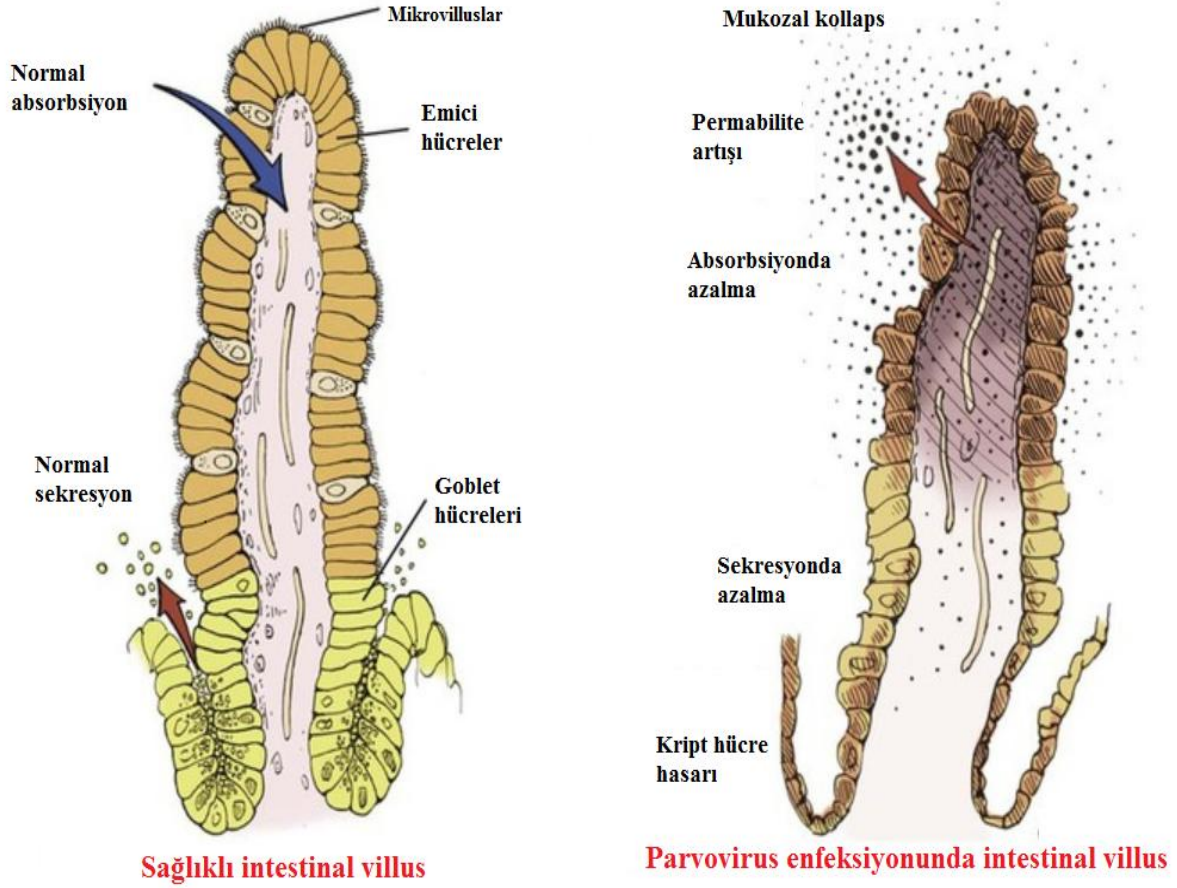
Köpeklerde patofizyolojisine göre ishal nedenleri, Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Köpeklerde patofizyolojisine göre ishal nedenleri (Lawrence ve Jonathan 2015).

Ozmotik	Ani diyet değişikliği Bozuk veya aşırı gıda tüketimi Maldigesyon (örneğin ekzokrin pankreas yetmezliği) Malabsorpsiyon (örneğin IBS ve intestinal lenfoma) Viral enteritiser
Sekretuar	Patojenik bakteriyel toksinler Bakteriyel fermentasyon sonucu oluşan konjuge olmayan safra asitleri ve hidrosillenmiş yağ asitleri Giardiasis
Mukozal permabilite bozukluğu	Gastrointestinal ülserasyon İntestinal inflamasyon İnfiltrasyon (neoplazi) Lenfanjiektazi Portal hipertansiyon
Motilite bozukluğu	Ani diyet değişikliği Bozuk gıda tüketimi IBS Sekonder motilite bozuklukları: İnflamasyon İskemi Antikolinerjik ilaçlar Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar Abdominal cerrahi müdahaleler Peritonik Pankreatitis

İshalin kökenini ortaya koymada bu patofizyolojik mekanizmalar önemli olmakla birlikte, ishalin meydana gelişi çoğunlukla tek bir yolla gerçekleşmez. Böyle durumlarda ishalin patofizyolojisi, miks form adı verilen birden fazla farklı mekanizmaya dayanır. Örneğin sekonder bakterilerin eşlik ettiği viral enteritiserde hem ozmotik hem de sekretuar ishal şekillenir.

Köpeklerde CPV enfeksiyonu hem olgun enterositler hem de kript hücrelerini hedef alarak daha ağır ve daha uzun süreli hasara yol açarak ozmotik ishale neden olur. Enfeksiyon aynı zamanda mukozal bariyerin kaybına ve patojenlerin translokasyonuna neden olabilir. Bakteriyel patojenler, kript hücreleri tarafından sıvı salgılanmasını uyaran toksinler üreterek etki ederler ve sekretuar ishal şekillenir (Şekil 2; McCaw ve Hoskins, 2006).

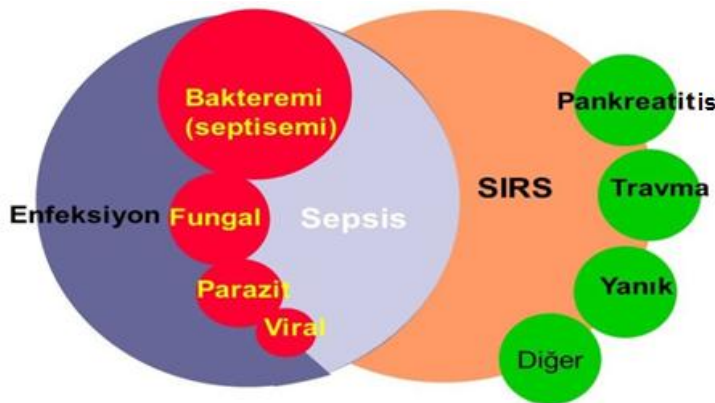


Şekil 2: Canine Parvovirus enfeksiyonunda intestinal villus hasarı (McCaw ve Hoskins, 2006).

2.2. SIRS ve Sepsis

Tıptaki en eski ve anlaşılması en zor sendromlardan biri olan sepsis, ilk olarak Hipokrat tarafından “dokuların çürüyüp kötü koku üreterek gelişen iltihaplanma süreci” olarak tanımlanmıştır (Majno, 1991). Daha sonra Galen ise, sepsisin yara iyileşmesi için gerekli olan, olumlu bir süreç olduğunu düşünmüştür (Funk ve ark, 2009). Semmelweis, Pasteur ve diğer bilim insanları tarafından mikrop teorisinin onaylanması ile sepsisin tanımı "kan zehirlenmesi" olarak değerlendirilerek sistemik bir enfeksiyon olarak yeniden düzenlenip, patojen mikroorganizmaların kan dolaşımına yayılmasının bir sonucu olduğu üzerinde durulmaya başlanmıştır. Fakat modern antibiyotiklerin ortaya çıkışının patojenin ortadan kaldırılmasını sağlamasına rağmen sepsis hastalarının bir çoğunun hayatını kaybetmesi üzerine araştırmacılar tarafından sepsisin patogeneğinde, patojenden çok konakçının rol oynadığı ortaya konularak (Cerra, 1985) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) ile ilgili çalışmalara başlanmıştır.

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği (American College of Chest Physicians) ve Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine) 1992 yılında bir araya gelerek sepsisin resmi tanımını yapmışlar ve takip ve sağaltımına belirli standartlar getirmişlerdir. Bu bağlamda sepsis; enfeksiyon varlığının bilindiği durumlarda vücutta şekillenen SIRS olarak tanımlanmış (Şekil 3) olup, birden fazla patojene karşı şekillenebileceği, vücut için gerekli ya da faydalı olmadığı rapor edilmiş ve kabul görmüştür (Bone ve ark, 1992) Aynı konferansta SIRS, vücut tarafından enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz uyaranlara karşı verilen, sağaltım uygulanmadığı takdirde çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen yaygın yanıt olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3. Sepsis ve SIRS arasındaki ilişki (Bone ve ark, 1992).

Söz konusu toplantıda SIRS'in tanısı amacıyla SIRS kriterleri olarak nitelendirilen kriterler (Tablo 3) de belirlenmiş ve hasta insanlar için bu kriterlerden en az ikisinin mevcut olması, SIRS varlığı olarak değerlendirilmiştir (Bone ve ark, 1992). Sepsis; ağır sepsis ve septik şoka dönüşebilir. Tanısı doğrulanan sepsisli hastalarda organ disfonksiyonu (kardiyovasküler, renal, hepatik veya nörolojik) ve yetersiz doku perfüzyonu bulguları olan hastalar, ciddi sepsis olarak sınıflandırılır. Bu tabloya ek olarak düşük kan basıncına sahip sepsis hastaları da septik şok olarak nitelendirilmektedir (Deutschman ve Tracey, 2014).

Tablo 3. İnsanlarda SIRS kriterleri (Bone ve ark, 1992).

Parametre	Kriter
Vücut sıcaklığı (°C)	<36 ya da >38
Kalp frekansı (vurum/dk)	>90
Solunum frekansı (sayı/dk)	>20
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	<4 ya da >12

İnsanlar için belirlenen SIRS kriterleri köpeklere uyarlanarak klinik kullanıma aktarılmıştır. Bu bağlamda köpeklere SIRS kriterleri; taşikardi (kalp frekansı: >120 atım/dk), taşipne (solunum frekansı: >20 sayı/dk), hipotermi veya hipertermi (vücut sıcaklığı: <38,1 °C veya >39,2 °C), lökopeni veya lökositoz (WBC: <6 veya >16 $10^3/\mu\text{l}$ olarak belirlenmiştir (Hauptman ve ark, 1997; Silverstein, 2015).

Köpeklere bu kriterlerden en az ikisinin varlığında, hasta SIRS açısından pozitif olarak değerlendirilir. SIRS tanısında kullanılan bu kriterlerin sensitivitesi %97, spesifitesi %64 olarak bildirilmiştir (Hauptman ve ark, 1997).

Sepsis olgularının takibinde standart sağlanabilmesi için 1992 yılındaki konferansta hastalığın seyri ve evresini açıklayabilmek adına aşağıdaki terimlerin de tanımlanmaları gerekli görülmüştür. (Bone ve ark, 1992).

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların, normalde steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar yanıttır.

Bakteriyemi: Normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut boşluğunun, patojen veya potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalar tarafından invazyon durumu.

Şiddetli sepsis: Hipotansiyonla birlikte seyreden; laktik asidoz, oligüri ve akut mental değişiklikler gibi perfüzyon bozukluklarının olduğu sepsis durumu.

Septik şok: Yeterli sıvı sağaltımına rağmen devam etmekte olan şiddetli sepsis durumu.

Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS): Akut hastalık durumunda, sağaltım girişimi olmaksızın hemostazisin sağlanamadığı organ fonksiyon bozukluğu durumu.

Bu kriterler özellikle epidemiyolojik çalışmaları standardize edebilmek amacıyla oluşturulmuş olup, klinik anlamda sepsis tanısı koyabilmek için uygun bir değerlendirme olarak düşünülmemelidir. Kriterler, pek çok enfeksiyon ve nonenfeksiyon durumlarda ortaya çıkabilirken, sepsisin klinik formu, SIRS kriterlerinden farklı bir seyir gösterebilir (Russel, 2006).

Yoğun Bakım Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Birliği (Society of Intensive Care Medicine) 2016 yılının başlarında tekrar bir araya gelerek sepsisin tanımını; “hastanın enfeksiyona verdiği düzensiz yanıt sonucu şekillenen, hayatı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu” olarak güncellemiştir (Singer ve ark, 2016).

Tanının geciktiği ya da sağaltımın başarısız olduğu durumlarda sepsis hızlı bir şekilde ölüme yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, insanlarda şiddetli sepsis olgularında mortalite oranı %28-50 olarak kaydedilmiş ve bu oran; prostat kanseri, göğüs kanseri ve AIDS hastalarındaki mortaliteden daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (Wood ve Angus, 2004). Hacettepe Üniversitesinde 1992 yılında yapılan bir çalışmada yatan hastalar arasında sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 bulunmuştur (Tabak, 1999).

Bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatırılan köpeklerdeki sepsis oranı %4 olarak belirlenmiştir (Hayes ve ark, 2010). Çalışmalar köpeklerde sepsise bağlı mortalite oranlarının insanlara benzer şekilde, %36 ile %53 arasında bulunduğunu göstermektedir (de Laforcade ve ark 2003; Burkitt ve ark, 2007; Kenney ve ark, 2010; Cortellini ve ark, 2015)

2.2.2. Patogenezi

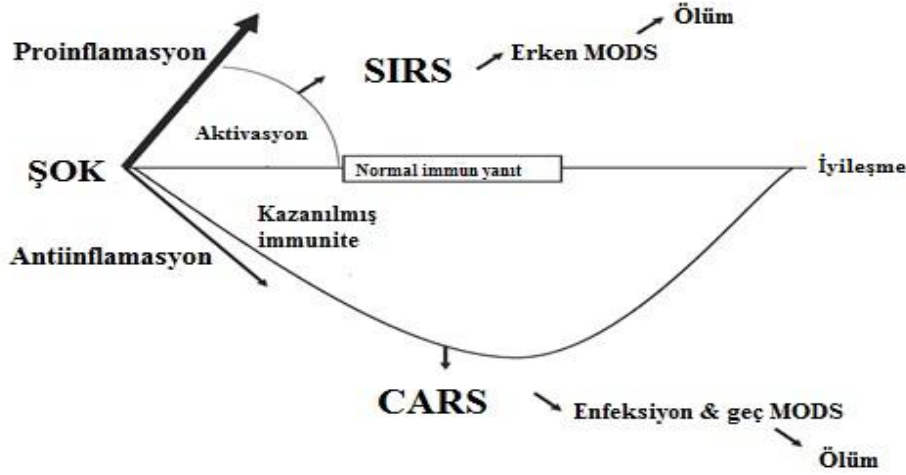
Genel anlamıyla inflamasyon, vücuda hasar verecek bir uyaran şekillendiğinde bu hasarın önüne geçmek için; kapillar dilatasyon, lökosit infiltrasyonu, kızarıklık, ısı artışı ve ağrı ile seyreden, hücresel hasara verilen lokal yanıt olarak tanımlanır ve bu reaksiyon, zararlı ajanların ve hasarlı dokunun vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan mekanizmayı başlatır (He ve ark, 2015). İnflamasyonla birlikte hasarlı dokunun uzaklaştırılması için bir takım zararlı

maddeler salınır. Fakat inflamasyonun kontrolden çıktığı durumlarda salınan bu zararlı maddeler, sağlıklı dokuya da hasar verebilmekte ve bu dokular inflamasyonu daha fazla indükleyerek istenmeyen bir döngüyü başlatmaktadır (Bone 1996; van der Poll ve Opal, 2008).

Sepsisin patogeneğinde, patojenden çok konak organizmanın rol oynadığı teorisi ortaya atılmış ve sepsisin klinik bulgularının, inflamasyonun devamı şeklinde gerçekleştiği düşünülmüştür. Ancak daha sonra ilk inflamatuvar yanıtın, bu yanıtı karşı, “kompansatuvar anti-inflamatuvar reaksiyon sendromu (*compensatory anti-inflammatory response syndrome* CARS)” adı verilen bir mekanizmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (Bone ve ark, 1997). Bununla birlikte, patojenlerin konakçı organizmada, bir taraftan enfeksiyon ve doku iyileşmesini sağlayan, diğer yandan organ hasarı ve sekonder enfeksiyon şekillenmesine neden olan; çok daha karmaşık, değişken ve uzun süreli bir proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (van der Poll ve Opal, 2008). Sepsisin patogeneğindeki bu durum proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar denge eşitsizliği sendromu olarak tanımlanmaktadır (Pravinkumar ve Sherwood, 2004).

Güncel klinik kullanımda sepsis, enfeksiyon varlığında şekillenen SIRS olarak tanımlanmakta ve bu septik süreç 5 aşamada incelenmektedir (Remick, 2007). Birinci aşama enfeksiyonun yerleştiği ve lokal reaksiyonların gerçekleştiği süreci kapsar. Vücut, enfeksiyöz olsun ya da olmasın bir uyarana karşı, immün sistemin bir parçası olarak inflamatuvar reaksiyon üretir ve inflamasyonun beş temel semptomu ortaya çıkar; sıcaklık, kızarıklık, ağrı, şişlik ve fonksiyon kaybı (Foca ve ark, 2010). Genellikle bu reaksiyon, vücut için koruyucu ve lokal mekanizma olarak görev alır. Eğer immün sistem hücreleri uyarılmaya devam eder ve sitokin salınımı başlar ise inflamasyon sistemik hale geldiği ikinci aşama başlar (Silverstein, 2015). Vücut, sitokin salınımı ve inflamasyonun istenmeyecek düzeyde artmasını engellemek amacıyla proinflamatuvar mediatörleri regüle ederek inflamasyonu kompanze edecek bir anti-inflamatuvar yanıt oluşturur (Ward ve ark, 2010). Enfeksiyonun lokal olarak sınırlandırılmadığı, sistemik yanıtı ön hazırlığın yapıldığı ikinci aşamanın en belirleyici semptomu vücut sıcaklığındaki artıştır (Faulds ve Meekings, 2013). Üçüncü aşama, proinflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin aşırı salınımı sonucu SIRS’a ait klinik semptomların (Tablo 4) ortaya çıkması ve sistemik yanıtın karşı konulmaz hale gelmeye başladığı hiperdinamik fazdır (Silverstein, 2015). Proinflamatuvar sitokinler; hem makrofajlar hem de fibroblast, epitelyal ve endotelyal hücreler gibi mezenkimal hücreler tarafından sekonder mediatörler ile diğer proinflamatuvar sitokinlerin sentezini arttırıp düzenleyerek hücrelerin ve akut faz proteinlerinin üretimini uyarır veya anti-inflamatuvar hücreleri

kendilerine çekerler. Dördüncü aşama, vücudun proinflatuar mediatörleri baskılayıp regüle ederek sepsise ait bulguların giderilmesini amaçlayan kompanze edici anti-inflatuar reaksiyonların şekillendiği aşamadır. Fakat bu anti-inflatuar reaksiyonlar da istenmeyecek düzeyde fazla şekillenirse CARS meydana gelir (Şekil 4).



Şekil 4. SIRS'a bağlı şekillenen anti-inflatuar ve proinflatuar süreç (El-Menyar ve ark, 2013).

Vücutta CARS meydana gelmesiyle birlikte homeostasis bozulur ve damarlarda fonksiyon kaybı şekillenir. Vasküler tonus kaybı ile nitrik oksit prekürsörü olan nitrik oksit sentaz üretimi başlar ve bunun sonucu oluşan nitrik oksit, kan basıncında artışa yol açar (de Cruz, 2009; Stahl, 2010). Aynı zamanda sepsise bağlı şekillenen vazopressin yetersizliği sonucu periferel dolaşımda vazokonstrüksiyon sağlanamaz, kan hayati organlara istenen seviyede aktarılamaz (Kampmeier, 2010). Kan basıncındaki artış ve vazopressin yetersizliği ile birlikte vazodilatasyona bağlı dolaşım şoku şekillenir. Bu durum, SIRS'ın ilerlemiş fazına ait klinik semptomların (Tablo 4) ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (Silverstein, 2015).

Tablo 4. SIRS ve sepsisin klinik görünümü (Silverstein, 2015).

Hiperdinamik Faz	<ul style="list-style-type: none">• Güçlü pulzasyon• Taşikardi• Ateş	<ul style="list-style-type: none">• Hiperemik mukoz membranlar• Taşipne
İlerlemiş Faz	<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon• Hipotermi	<ul style="list-style-type: none">• Soluk mukoz membran• Zayıf pulzasyon
Anamnez Bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Letarji• İştah kaybı• Depreson	<ul style="list-style-type: none">• Kusma• İshal

Şok tablosu şekillenmeyecek olursa devam eden CARS, immun sistemin paraliz olmasına yol açarak var olan ilk enfeksiyonun kontrolden çıkmasına ve organizmanın süperenfeksiyona açık hale gelmesine neden olur. Beşinci aşama immun sistemin sağlıklı duruma dönememesiyle sonuçlanan immunmodülasyon bozukluğunun olduğu aşamadır. İmmunmodülasyon bozukluğu sonucu SIRS'ın ileri aşamasında ortaya çıkan ve prognozda önemli rol oynayan MODS, SIRS'ın mortalite oranına doğrudan etki etmektedir (Pinsky ve ark, 1993; Gustot, 2011). Eğer MODS, SIRS'ın 1. 2. ve 3. aşamalarını içeren şiddetli inflamasyon sürecinde meydana gelirse erken MODS (early MODS), 4. ve 5. aşamalarını içeren CARS sürecinde meydana gelirse gecikmiş MODS (late MODS) adını alır (Şekil 4; El-Menyar ve ark, 2013).

Hastadaki spesifik yanıt; patojenin virulansı ve patojenitesi ile konakçının genetik özellikleri ve önceden var olan hastalıklarına göre lokal, bölgesel ve sistemik olarak farklı seviyelerde olabilir. Konakçı yanıtının kompozisyonunu immun, inflamatuvar ve koagülasyon mekanizmaları oluşturur ve seyri, muhtemelen klinik tabloya paralel olarak zamanla değişmektedir. (Russel, 2006; Angus ve van der Poll, 2013).

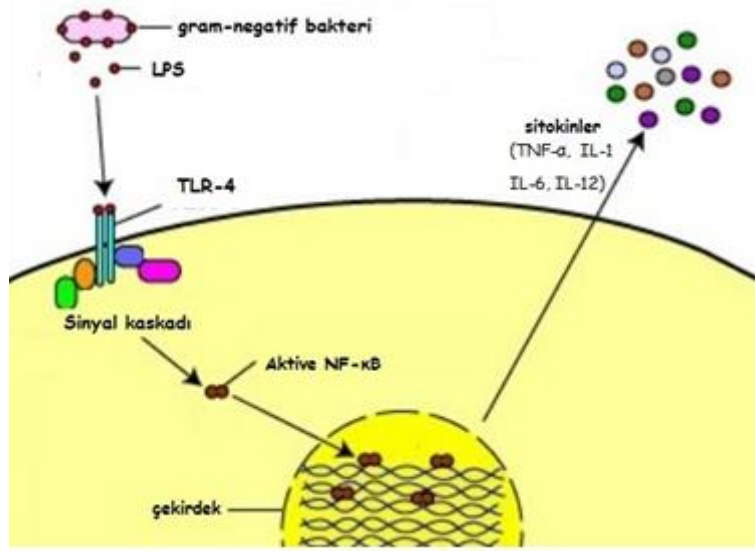
Sepsisin patofizyolojisindeki başlıca önemli faktörler, dört ana basamağa ayrılarak incelenir. Bunlar; patojene karşı normalden fazla tepkiye neden olan konak yanıtı, konak yanıtının başlaması ile aktive olan monositler ve endotelial hücreler, sepsisle ilgili inflamatuvar yanıt ve koagülasyon kaskadı ve son olarak yetersiz yanıt sonucu şekillenen doku hasarı ve organ yetmezliğidir (Remick, 2007).

Gram (-) bakterilerin hücre duvarındaki endotoksin, formil peptidler, ekzotoksinler ve proteazlar sepsisin tetiklenmesinde rol oynayan moleküllerdir (Opal, 2010). Bu moleküllerin

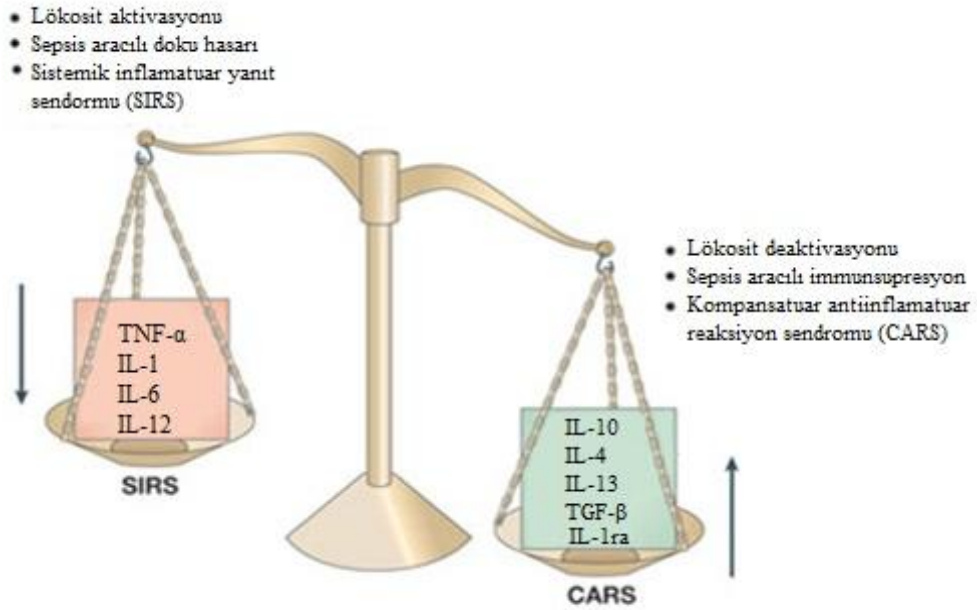
başında lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinler gelmektedir (Opal, 1999). Gram (+) bakterilerde endotoksin bulunmamaktadır. Bunun yerine ekzotoksinler, enterotoksinler, hemolizinler, peptidoglikanlar ve lipoteikoik asit yapıları, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve proinflamatuvar etki göstermektedirler (Srisikandan ve Cohen, 1999; Opal, 2010). Ayrıca Gram (+) bakteriler tarafından üretilen, süperantijen adı verilen bazı toksinler, toksik şok sendromuna neden olarak sepsis şekillenmesinde rol oynamaktadırlar (Spaulding ve ark, 2013; Baxter ve Morgan, 2017).

Sepsisin patogeneğinde LPS aracılı aktivasyon önemli yer tutmaktadır (Opal, 1999). Konakçı organizmanın LPS'yi tanıyabilmesi için LPS'nin, LPS-bağlayıcı proteinlere bağlanması gerekir. LPS-bağlayıcı proteinler *Vena porta*'da LPS yapısındaki endotoksinlerini bağlar ve oluşan kompleks karaciğerde membran proteini olan CD14'e bağlanarak immun sistem hücrelerinin harekete geçmesinde rol oynar (Landman ve ark, 1996; Triantafilou, 2002). Membran proteinleri ile LPS'lerin etkileşimi ile immun sistem hücrelerindeki LPS spesifik reseptör olan Toll-like reseptörler (TLR) aktive olur. TLR'nin aktivasyonu ile hücre içi sinyal artışı başlar. Sitokinlerin transkripsiyonu ve proinflamatuvar mediatörlerin salınması ile granülositlerin endotel hücreye adezyonunu sağlayan endotel hücreler arasındaki iletişim de sağlanır (Malik, 2003). Sonuç olarak TLR'lerin aktivasyonu, nükleer faktör κ B'nin (NF- κ B) aktivasyonuna yol açan sinyal iletim kaskadlarını başlatır ve daha sonra NF- κ B, sitokinlerin ve kemokinlerin sentezlenmesini indükleyen çekirdeğe transloke olur (Şekil 5; Wan ve Lenardo, 2010; Riva ve ark, 2012). Spesifik sitokin salınımına "sitokin kaskadı" adı verilir (Cavaillon, 2003). Başlıca interlökinler (IL) tarafından sağlanan bu kaskadın sepsisteki dengesi Şekil 6'da özetlenmiştir.

Sepsisin, tümör nekrozu faktörü- α (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, interferon- γ (IFN- γ) ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi esasen proinflamatuvar sitokinlerin şiddetli bir salınımı ile ilişkili olduğu 1990'lı yıllarda ortaya konulmuştur ve böylece "sitokin fırtınası" terimi ortaya çıkmıştır (Aikawa, 1996; Clark, 2007). Daha sonraki çalışmalar bu derin proinflamatuvar yanıtın, IL-10, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-4 de dahil olmak üzere bazı anti-inflamatuvar sitokinler tarafından engellendiğini ve immünolojik denge sağlanmaya çalışıldığını göstermiştir (Şekil 6; Sanjabi ve ark, 2009).



Şekil 5. Sitokin üretiminin LPS tarafından uyarılışı (Wan ve Lenardo, 2010).



Şekil 6. Sepsiste rol oynayan başlıca sitokinler ve aralarındaki denge (Aikawa, 1996; Sanjabi ve ark, 2009).

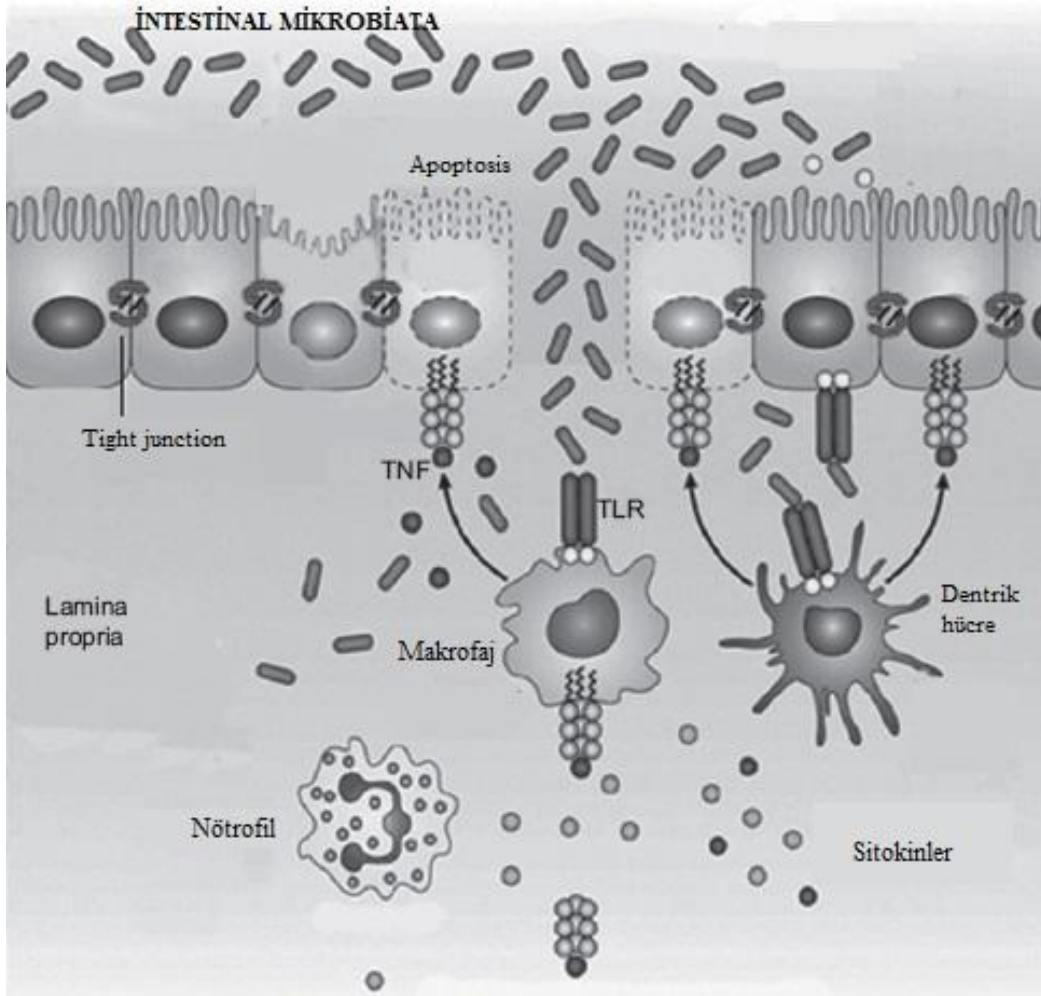
2.2.3. İshal ve Sepsis

Gastrointestinal sistemin absorpsiyon ve dijesyon fonksiyonunun yanı sıra, vücudu zararlı intraluminal patojenlerden ve büyük antijenik moleküllerden koruyan bir bariyer oluşturma işlevi de bulunmaktadır (Burrows ve ark, 1995). Sağlıklı hayvanlarda intestinal mukozasının fonksiyonel birimleri villuslar ve kriptlerdir. Kriptlerde bulunan epitelyum hücreleri ince bağırsaktaki sıvı hemostazisinin düzenlenmesinde rol almakta ve intestinal mukozada bir bariyer oluşturarak enteropatojenlerin vücuda girişini engellemektedir (Groschwitz ve Hogan, 2009). Kriptlerdeki epitelyum hücrelerinden olgunlaşan enterositler ise villuslara yerleşerek sıvı emilimini sağlamakta, aynı zamanda buradaki bariyeri oluşturmaktadırlar.

İntestinal mukoza, bariyer görevini hem immunolojik hem de nonimmunolojik yolla sürdürür. Sağlıklı epitelyumun korunması, bağırsak lumeninden parçacıkların transepitelyal göçünü önler. Hücreler arasındaki bağlantıların korunması, paraselüler kanallardan geçişe izin vermez. Midede asit salgılanması, ince bağırsaktaki alkali sekresyon ve gastrointestinal kanal boyunca mukus üretimi ek bir koruma sağlar. Bağırsak lumeninde bulunan aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar, sağlıklı koşullarda metabolik ve besinsel homeostazda görev aldıkları için lumende stabildirler. Fakat hastalık durumlarında, mukozal bariyerin tehlikeye girmesi ile bu mikroorganizmalar ve bunların ürettikleri başta LPS yapıdaki toksik ürünler lumenden içeri girerek, diğer savunma mekanizmalarının (lenfoid doku, mezenterik lenf nodülleri ve hepatik Kupffer hücreleri) varlığına rağmen sistemik dolaşıma ulaşabilirler (Otto, 2002; Sertaridou ve ark, 2015).

İntestinal bariyerin hasar gördüğü enteritislerde, özellikle yoğun endoparaziter enfeksiyonlarda ve hemorajik gastroenteritise neden olan CPV, CCV gibi viral enfeksiyonlarda, floradaki mikroorganizmalar ve ürettikleri toksinler sirkülasyona katılır (Riaux, 2011). Köpeklerde, intestinal bariyere hasar veren en yaygın enfeksiyon CPV enfeksiyonudur (McCaw ve Hoskins, 2006). CPV enfeksiyonunda viremi şekillendikten sonra virus kan yoluyla, oluşum aşamasındaki intestinal epitelyumlara gelerek burada çoğalır, hem olgun enterositlere hasar verir hem de enterositlerin olgunlaşmasını engelleyerek villuslarda kısalmaya neden olurlar (Hackett, 2002). Sonuç olarak intestinal bariyerde hasar meydana gelir, bu hasar sonucu bakteriler translokasyona uğrayarak bakteriyemi meydana getirirler (Prittie, 2004). Bakteriler çoğalma, hücre duvarlarında hasarlanma ve canlılığını yitirme durumlarında LPS yapıda endotoksinler sentezlerler (Otto, 2002). Bu LPS'ler de *Lamina propria*'daki dentrik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, vasküler endotelial hücreler, plateletler

gibi çeşitli hücreleri hedef alırlar ve bu hücrelerdeki mononükleer fagositoz olayı, inflamatuvar yanıtta kilit rol oynamaktadır (Şekil 7; Kirby, 2005; Sertaridou ve ark, 2015). LPS endotoksinlerin mononükleer fagositik hücelere bağlanması, SIRS ve sepsiste önemli rol oynayan sitokinlerin salınmasına neden olur (Morresey, 2001; Remick, 2007). Kontrol altına alnamayan SIRS ve sepsis, hastanın kötüleşmesine ve ölümcül MODS'un ortaya çıkmasına neden olur (Bischoff ve ark, 2014).



Şekil 7: İntestinal bariyer hasarında immun sistemin uyarılışı (Sertaridou ve ark, 2015).

Bu şekilde, sağlıklı köpeklerin bağırsak florasında bulunup, mukozal hasara bağlı çoğalarak enfekte hale gelen Gram (-) bakterilerin başında *Escherichia coli* gelmektedir (Marks ve Kather, 2003). Köpeklerde ishalle ilişkili, enterotoksik *E. coli* (ETEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve Enteropatojen *E. coli* (EPEC) olmak üzere 3 tip *E. coli* bulunmaktadır. Akut ishallerli 57 köpekte yapılan çalışmada köpeklerin %35.1'inde EPEC tespit

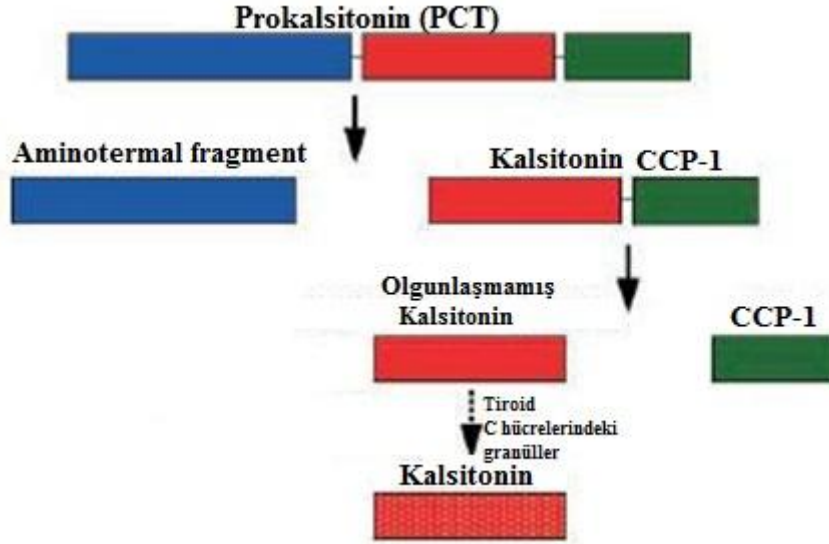
edilmiştir (Sancak ve ark, 2004). Sepsisli insanlarda *E. coli*, kanda en sık izole edilen Gram (-) mikroorganizmadır (Marks ve Kather, 2003). Köpeklerde LPS yapıdaki *E. coli* toksinin septik şoktaki rolü ortaya konmuştur (Hoffman ve ark, 1994; Karlsson ve ark, 2015).

2.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin (CT) hormonunun prekürsörü olan, sağlıklı insan ve evcil hayvanalarda primer olarak tiroid bezindeki C-hücrelerince ve küçük miktarlarda da akciğer ve bağırsak gibi organlardaki nöroendokrin dokularca sentezlenen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan öncül bir proteindir (Becker ve ark, 2004; Jin ve Khan 2010).

2.3.1. Prokalsitonin Molekülünün Yapısı ve Sentezi

İnsanlarda PCT, 11. kromozom üzerindeki CALC-1 geninden sentezlenmektedir (Müller ve ark, 2001). CALC-I genindeki transkripsiyon sonucunda 2 ayrı transkripsiyon başlar ve bunlardan biri 141 aminoasitlik Pre-PCT proteininin transkripsiyonudur. Bu başlangıç proteininin ilk 25 aminoasidini hidrofobik sinyal dizininden oluştururken geriye kalan 116 aminoasit PCT'ye aittir. PCT'ye ait olan kısmı ise N-terminal bölge, CT dizini ve katakalsin (C-terminal bölge)'den oluşur (Whicher ve ark, 2001). Sinyal dizini, peptidin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi, endopeptidaz aracılığı ile PCT'den ayrılır ve bunun sonunda PCT, 3 peptidin birleşimi haline gelir: 57 aminoasitli aminotermal fragment, 21 aminoasitli karboksipeptid-1 (CCP-1) ve 32 aminoasitli immatür CT molekülü (LeMoullec ve ark,1984; Russwurm ve ark, 1999; Maruna ve ark, 2000; Becker ve ark, 2004;). Daha sonra immatür CT molekülü büyük oranda, tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla uygun kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 8; Müller ve Becker, 2001).



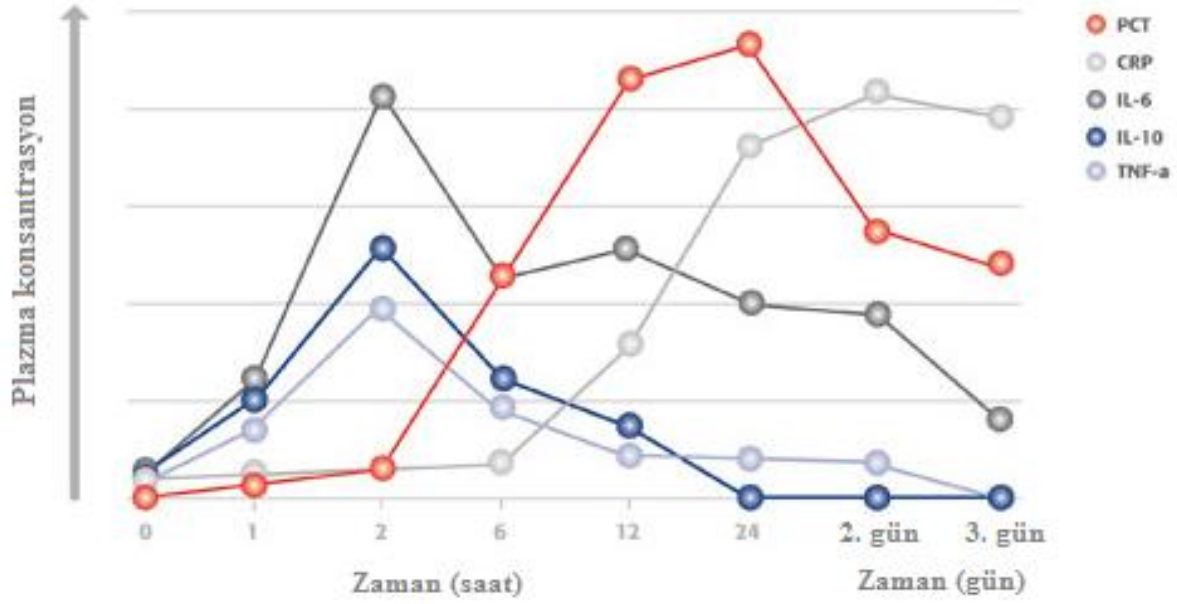
Şekil 8: Prokalsitoninden kalsitonin sentezi (Müller ve ark, 2001).

Prokalsitonin, normal intrasellüler proteolizisten kurtulur ve CT'e dönüşmez ise, kendisini indirgeyecek plazma proteolitik enzimlerin olmadığı kan dolaşımına katılır (Maruna ve ark. 2000). Kalsitoninin yarı ömrü 5-10 dakika gibi kısa bir süre olmasına rağmen, PCT'nin 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömre sahiptir (Nakamura ve ark, 2013).

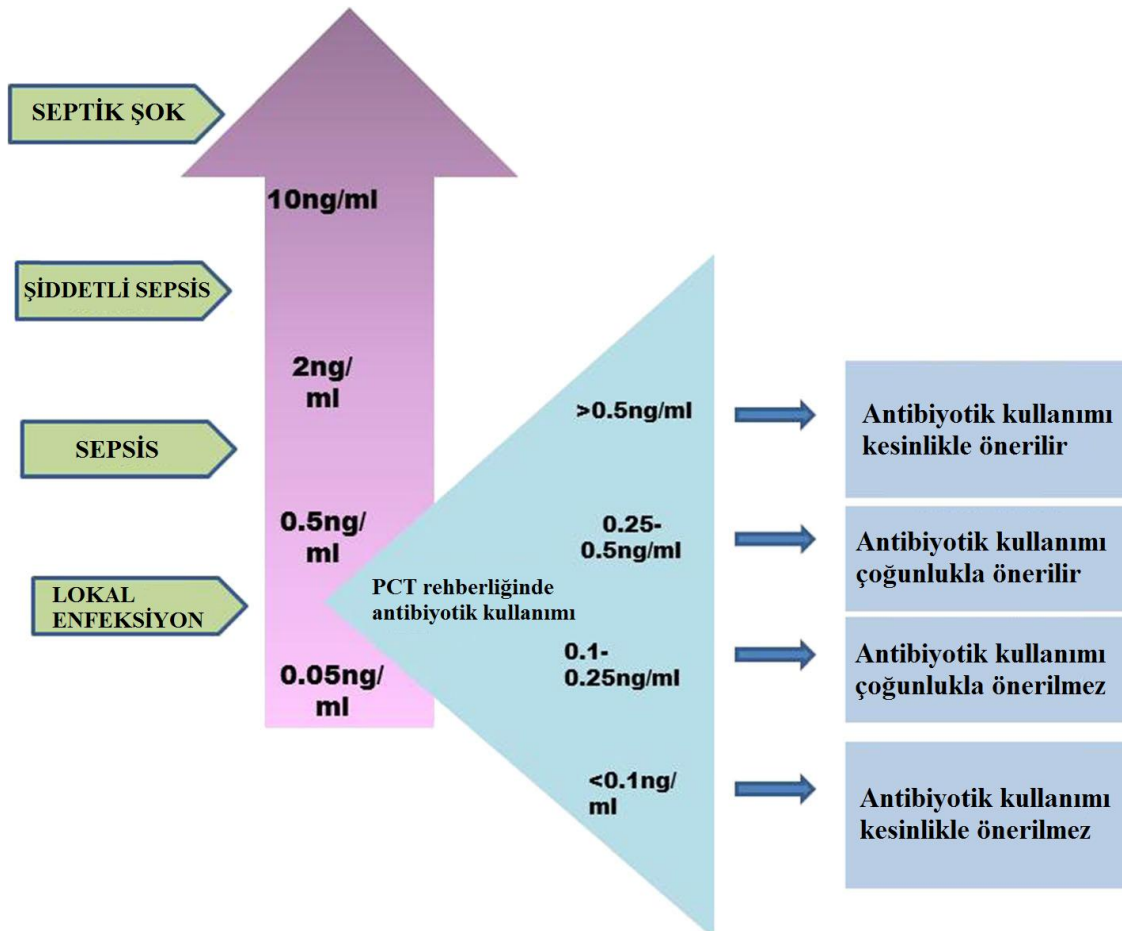
Prokalsitonin ekspresyonunda tiroid nöroendokrin hücreler, monositler ve parankimal dokudan oluşan üçlü bir kalıbın sorumluluğu bulunmaktadır (Linscheid ve ark, 2004). Vücutta pek çok yerde bulunabilen nontiroidal parankimal dokular, bağlı mononükleer hücreler tarafından uyarıldığında PCT'yi serbest bırakırlar (Linscheid ve ark, 2003). Aktive edilmiş makrofaj sonucu sepsisin başlangıcından 3-5 saat sonra ortaya çıkan ve 18 saat sonra son bulan geçici plazma PCT konsantrasyon artışı meydana gelir (Brunkhorst ve ark, 1998; Monneret ve ark 1999). Daha sonra sepsis ile indüklenen PCT, iki reseptör grubuna bağlanır: kalsitonin reseptörleri ve sağlıklı durumdaki reseptörlerden farklı olan kalsitonin reseptörü benzeri reseptörler (Meisner, 2002). Uzun süreli ve çok yönlü araştırmalara rağmen kesin fizyolojik rolü belirlenmemiş olmakla birlikte, PCT'nin anti-inflamatuar etkileri, (Schmidt ve ark, 1997; Monneret ve ark 2000; Hoffmann ve ark, 2001; Foca ve ark, 2010) proinflamatuar etkileri (Nylen ve arkadaşları 1998, Russwurm ve ark 1999; Wei ve ark, 2008) ve proapoptotik etkileri ortaya konulmuştur (Becker ve ark, 2010).

2.3.2. Prokalsitoninin İnsan Hekimliğindeki Önemi

İnsanlarda birçok klinik çalışma, PCT'nin klinik kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bu kapsamda plazma PCT konsantrasyonu, enfeksiyon varlığının ve düzeyinin belirlenmesinde kullanım alanı bulabileceği rapor edilmektedir (Assicot, 1993; Lee, 2013). Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda kandaki PCT konsantrasyonu arttıkça mortalite riskinin de arttığı (Jensen ve ark, 2006; Schuetz ve ark, 2017), bu artışın hastane enfeksiyonun erken tanısında (Rhee, 2016) ve enfeksiyonun bakteriyel olup olmadığının belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Hu ve ark, 2017). Ayrıca PCT'nin, antibiyotik sağaltımı ile ilgili potansiyel yol gösterici etkisi olduğu (Schuetz ve ark, 2010; Sager ve ark, 2017) ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabileceği ortaya konmuştur (Heyland ve ark, 2011, Lisboa ve ark, 2018). Kandaki PCT konsantrasyonunun sepsisin başlangıcından sonra artışa geçerek enfeksiyonun ve/veya konak immun sisteminin kontrol altına alınmasıyla 24 saat içinde yarıya düşmesi (Şekil 9) sepsisin tanısında kullanılan diğer biyobelirteçlere göre PCT'ye avantaj sağlamaktadır (Meisner ve ark, 1999; Schneider ve ark, 2007; Riedel, 2012). Yoğun bakım ünitelerindeki septik hastalar ve enfeksiyon bölümlerindeki alt solunum yolu enfeksiyonlu hastalar başta olmak üzere, idrar yolu enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlar, menenjit ve akut kalp yetmezliğine bağlı olası süperenfeksiyon (pnömoni) riski olan hastalar için PCT'nin klinik önemi kanıtlanmıştır (Lam ve ark, 2016). Bu endikasyonlarda, hastane yatışında ölçülen PCT düzeylerinin, bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı krizi gibi düşük riskli durumlarda antibiyotik sağaltımının başlatılmasını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Sepsis ve pnömoni gibi daha ciddi enfeksiyonlar için PCT kinetiğinin izlenmesi ile antibiyotik yönetimi, sağaltımının erken kesilmesi ile daha kısa antibiyotik sağaltımı süreleriyle sonuçlanmıştır (Mehanic ve Baljic, 2013; Yu ve ark, 2017). Bu sayede mortalite, tekrarlayan enfeksiyonlar veya sağaltım başarısızlıklarını kontrol altına alınabilmektedir. Ayrıca PCT konsantrasyonlarındaki kinetiğin, hastalık şiddeti ile ilişkili prognostik değere sahip olduğu belirlenmiştir (Kibe ve ark, 2011; Angeletti, 2015). İnsan hekimliğinde enfeksiyonun seyri ve düzeyinde PCT konsantrasyonları ile PCT rehberliğinde antibiyotik sağaltımı Şekil 10'da gösterilmiştir (Meisner 2014; Vijayan, 2017).



Şekil 9: PCT ve bazı biyobelirteçlerin sepsisteki kinetikleri (Meisner ve ark, 1999)



Şekil 10: Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik sağaltımı (Meisner 2014; Vijayan, 2017).

2.3.2.1. Prokalsitoninin sepsis tanısındaki yeri

İnsan hekimliğinde plazma PCT konsantrasyonlarındaki artış ilk olarak, sepsis durumunda CT prekürsörlerinin monoklonal immunoanaliz yöntemle tespit edilmesi ile dikkat çekmiştir (Assicot ve ark, 1993). Daha sonra PCT'nin, prostaglandin E (PGE) ve tromboksan B2 (TxB2) sentezini inhibe ederek ve LPS stimülasyonuna yanıt olarak TNF- α ve IL-6'nın salınımını engelleyerek potansiyel bir immunomodülatör rolü olduğu fikri ortaya atılmıştır (Russwurm ve ark, 1999; Schmidt ve ark, 1997). Ayrıca tiroidektomi uygulanan hastalarda meydana gelen enfeksiyon durumlarında da plazma PCT konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği ortaya konulmuş, bu da inflamatuvar ve sepsis aracılı PCT'nin tiroid olmayan bir kaynaktan üretildiğini düşündürmüştür (Nishikura 1999). 2000'li yıllarda PCT'nin insanlarda, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste artış gösterirken, viral enfeksiyonlarda artış göstermediği kabul edildikten sonra PCT etkin bir biyolojik belirteç haline gelmiştir (Müller ve ark, 2001).

Sağlıklı durumda PCT'nin tiroid bezinden sentezlendiği, ancak sepsis sırasında sitokin benzeri bir görev göreceği şekilde uyarılabilir olduğunun belirlenmesi "hormokine" olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır (Müller ve ark, 2001; Christ-Crain ve Müller, 2005). Yirmi yıldan fazla süren araştırmalardan sonra, inflamasyon ve sepsis sırasında PCT hormonunun kaynağının ve düzenlenmesinin, sağlıklı durumdakinden çok daha farklı olduğu ortaya konulmuştur. Sepsis sırasında PCT'nin etki mekanizmasına ilişkin bilgi boşluklarına rağmen, bu hormokinin insanlardaki kinetiği iyi tanımlanmıştır.

Kandaki PCT konsantrasyonunun, doğal sepsisin başlangıcından 4 saat sonra artışa geçtiği, 6 saatte pik seviyeye ulaştığı ve enfeksiyonun ve/veya konak immun sisteminin kontrol altına alınmasıyla 24 saat içinde yarıya düştüğü bildirilmektedir (Schneider ve ark, 2007 Riedel, 2012). Bu kinetik, sepsisin tanısında kullanılan bir başka yaygın biyobelirteç olan C-reaktif proteine (CRP) göre avantaj sağlamaktadır (Şekil 9). Çünkü kandaki CRP konsantrasyonu, sepsisin başlangıcından 12 saat sonra ancak yükselmeye başlar ve 20 ila 72 saat arasında yüksek seviyelerde seyrederek (Luster, 1998; Castelli ve ark, 2004). Ayrıca devam eden sepsisin ortadan kalkması ile PCT konsantrasyonu 2-3 gün içinde normale dönerken, CRP konsantrasyonunun 3-7 günde normalde dönmesi, PCT'ni tanısal anlamda daha yararlı bir biyobelirteç haline getirmektedir (Meisner ve ark, 1999; Vijayan, 2017). Ek olarak diğer sepsis biyobelirteçlerinin aksine, oda sıcaklığında saklanan kan numunelerindeki PCT konsantrasyonunun stabil kalması (Milcent ve ark, 2014) ve uzun süreli derin dondurucuda saklanmasından sonra ölçülen numunelerde PCT seviyelerinin sadece % 10'unda hafif bir düşüş olması, PCT'nin saklama yönünden avantajları olarak görülmektedir (Schuetz ve ark,

2010). Arteriyel veya venöz kan örnekleme tekniğinin ve 3 kereye kadar tekrarlanan dondurup çözme döngülerinin kandaki PCT konsantrasyonu ölçümüne önemli bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (Meisner, 1997).

İnsan hekimliğinde plazma PCT konsantrasyonunun operasyon sonrası, ağır travma, sıcak çarpması, yanık ve kardiyojenik şok kaynaklı SIRS ve MODS'da da arttığı ortaya konulmuştur. (Chiesa, 1998; Meisner ve ark, 2001; Rajkumari ve ark, 2013; Seoane ve ark, 2014). Bu artışın nedeninin, bakterilerin yokluğunda da ortaya çıkan proinflatuar mediyatörler olduğu düşünülmeyle birlikte, bu hastalık gruplarında inflamasyonun kontrol altına alınması ile birlikte PCT konsantrasyonunda hızlı bir düşüş gözlemlenmektedir. Bu nedenle, sürekli yükselen PCT konsantrasyonları, sepsis ve septik komplikasyon durumunun diğer sistemik inflamatuar yanıtlardan ayırt edilmesinde kullanılabilir (Meisner, 2002).

2.3.3. Veteriner Hekimlikte Prokalsitoninin

Kalsitonin hormonunun keşfedilmesi, köpeklerde yapılan deneysel çalışmalara dayansa da (Copp ve ark, 1962) insan hekimliğinde kıyasla evcil hayvanlardaki PCT çalışmaları sınırlıdır. İnsan hekimliğinde plazma/serum PCT, özellikle yoğun bakım üniteleri ve enfeksiyon bölümlerinde yaygın kullanım bulurken, veteriner hekimlikte klinik anlamda henüz yeterli kullanım bulamamıştır.

In vivo PCT çalışmaları çoğunlukla deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Veteriner hekimlikte tam kan sayımı ile kombine edilen klinik bulgular ve skorlar, sepsis tanısında yardımcı olarak kullanılmaktadır. Fakat sepsis spesifik biyobelirteçlerin tanısal doğruluk ve sağaltım etkinliğini arttırmadaki potansiyeli, hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimlikte bu belirteçleri yeni bir çalışma odağı haline gelmiştir. (Fecteau ve ark, 2009; Fielding ve Magdesian, 2015; Ercan ve ark, 2016).

Veteriner hekimlikte PCT'nin sepsisteki biyobelirteç rolü yeni araştırılmaya başlanmıştır. Bu tez önerisinin hazırlandığı dönemde (Temmuz, 2016) köpeklerde plazma PCT konsantrasyonu ilgili sadece 2 yayın (Yılmaz ve ark, 2008; Brkljačić ve ark, 2014) olduğu bilinmekteydi. Evcil hayvanlarda PCT'nin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirleyen çalışmalar ve sonuçları, Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Evcil hayvanlarda plazma PCT konsantrasyonunun değerlendirildiği önceki çalışmalar ve sonuçları.

Konu	Çalışmanın sonucu
Sağlıklı ve SIRS'lı taylarda plazma PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi. (Bonelli ve ark, 2015a)	Kontrol grubuna (30.0 ± 33.1 pg/mL) göre SIRS grubundaki tayların plazma PCT konsantrasyonları (178.9 ± 76.0 pg/mL) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Sağlıklı ve SIRS'lı atlarda plazma PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi. (Bonelli ve ark, 2015b)	Kontrol grubuna (18.28 ± 20.32 pg/mL) göre SIRS grubundaki atların plazma PCT konsantrasyonları (197.0 ± 117.0 pg/mL) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Atlarda lipopolisakkaritin subletal infüzyonundan sonra plazma PCT kinetiğinin araştırılması. (Bonelli ve ark, 2017).	<i>E. coli</i> endotoksini uygulanan atlarda plazma PCT konsantrasyonu, zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir.
Atlarda potansiyel inflamasyon belirteci olarak plazma PCT konsantrasyonunun belirlenmesi . (Rieger ve ark, 2014)	Sağlıklı kontrol grubu ile sepsis grubundaki atların PCT konsantrasyonları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur.
Sağlıklı ve SIRS'lı buzağılarda plazma PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi (Bonelli ve ark, 2018)	Kontrol grubuna göre SIRS grubundaki buzağuların plazma PCT konsantrasyonları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur Sağlıklı: 0-44.3 pg/mL SIRS'lı: 85.9-233.0 pg/mL
Septisemili neonatal buzağılarda serum PCT tanısal değeri (Ercan ve ark, 2016).	Serum PCT konsantrasyonları septisemili buzağılarda sağlıklı buzağılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Köpeklerde deneysel subkutan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> enfeksiyonunda serum PCT konsantrasyonunun araştırılması (Andova ve ark, 2017).	Serum PCT konsantrasyonu deneysel enfekte köpeklerde sağlıklı kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 5. Evcil hayvanlarda plazma PCT konsantrasyonunun değerlendirildiği önceki çalışmalar ve sonuçları (devam).

Konu	Çalışmanın sonucu
Köpeklerde aseptik cerrahi travmanın (ovariohisterektomi) serum PCT konsantrasyonuna etkisi. Gürbüz ve Ulutaş (2017)	Preoperatif ve postoperatif serum PCT konsantrasyonları arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır.
Sepsisli köpeklerde plazma PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi (Goggs ve ark, 2018)	Serum PCT konsantrasyonları sepsisli köpeklerde (78.7 ± 125.6 pg/ml), sağlıklı köpeklere (49.8 ± 27.5 pg/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
Sepsisli köpeklerde organ disfonksiyonunun belirlenmesinde plazma PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi (Troia ve ark, 2018b)	Sepsiste prognozun ve organ disfonksiyonunun belirlenmesinde plazma PCT konsantrasyonunun belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.
GDV sendromlu köpeklerde PCT konsantrasyonlarının değerlendirilmesi (Troia ve ark, 2018a)	Serum PCT konsantrasyonları GDV sendromlu köpeklerde, sağlıklı köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sağlıklı: 9.2-92.3 pg/mL GDV sendromlu: 14.2-480.6 pg/mL

2.3.3.1. Köpeklerde prokalsitonin

Prokalsitonin insanlarda olduğu gibi köpeklerde de CACL-1 geni ile sentezlenir (Mol ve ark, 1991). Amino asit sekansı % 67 insan, % 74 rat, % 60 koyun, % 45 tavuk ve % 43 somon ile homolojiye sahiptir ve katalalsin bölgesinde büyük farklılıklar vardır (Mol ve ark, 1991; Russwurm ve ark, 1999).

Köpeklerde PCT'nin sentezi ve hastalıklardaki durumu ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bu durum, 2014 yılına kadar köpeklerde PCT konsantrasyonunu ölçmek için kabul görmüş bir yöntem olmaması ile de ilişkilendirilmiştir (Floras ve ark, 2014).

Septik ve SIRS'lı köpeklerde, tiroid bezi dışındaki dokulardan (dalak, akciğer, karaciğer) PCT'ye ait mRNA sentezi olduğu ortaya konulup (Kuzi ve ark, 2008; Giunti ve ark, 2006) farklı organlardaki sentezin potansiyel olarak SIRS'ın altında yatan hastalık çeşidini yansıttığı düşünülmektedir (Giunti ve ark, 2006; Floras, 2014).

Köpekler ve insanlardaki PCT'nin amino asit sekansındaki farklılıklar çapraz reaktiviteye engel olur (Mol ve ark, 1991; Giunti ve ark, 2006). Bu nedenle insanlarda PCT konsantrasyonunu ölçen ELİSA kitleri ile yapılan, PCT'ye ait mRNA sentezi olduğu ortaya koyan çalışmalar, septik ve nonseptik SIRS'lı köpeklerdeki PCT konsantrasyonları arasında ayırım yapmak için kullanılamamıştır (Giunti ve ark, 2006).

Köpeklerde, tam kan kullanılarak yapılan PCT'ye ait mRNA kantitatif ters transkripsiyon PCR (RT-qPCR) deneyi, sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla, yoğun bakımdaki köpeklerde PCT'nin önemli düzeyde yükselmiş gen sentezine sahip olduğunu göstermiştir (Kuzi ve ark, 2008).

Köpeklerde PCT konsantrasyonu ölçümü için ticari bir ELISA kitinin kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada; kitin, septik ve nonseptik SIRS'lı köpeklerin ayırımında başarısız olduğu ve test içi %18.9-77,4, testler arası %56.1-79.5 değişkenliğe sahip olduğu için kullanıma uygun olmadığı bildirilmiştir (Floras ve ark, 2014). Ancak son yıllarda evcil hayvanlarda plazma PCT konsantrasyonunu ELISA bazlı ölçen kitlerin arttığı ve standardize edildiği dikkat çekmektedir.

Köpeklerde serum PCT konsantrasyonunu ölçen bir çalışmada endotoksin uygulamasından sonra serum PCT konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir (Yılmaz ve ark, 2008). Diğer bir çalışmada ise *Babesia canis* enfeksiyonu geçiren köpeklerde serum PCT konsantrasyonunun anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (Brkljačić ve ark, 2014). Köpeklerde deneysel subkutan *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda serum PCT konsantrasyonu, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Andova ve ark, 2017). Aseptik cerrahi travmada ise postoperatif serum PCT konsantrasyonunda anlamlı artışlar belirlenmemiştir (Gürbüz ve Ulutaş 2017). (Troia ve ark, 2018b) organ disfonksiyonu olan köpeklerdeki plazma PCT konsantrasyonu, sağlıklı köpeklere göre $p < 0,0001$ düzeyde yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada da GDV sendromlu köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunu, sağlıklı köpeklerden $p < 0,01$ düzeyde yüksek olduğunu belirlemiştir (Troia ve ark 2018a). Septik ve GDV sendromlu köpeklerde yapılan bir çalışmada da septik köpeklerde plazma PCT konsantrasyonu, sağlıklı köpeklere göre $p < 0,05$ düzeyde yüksek belirlenmiştir (Goggs ve ark, 2018).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 64583101/2016/117 sayılı etik kurul karar onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Kasım 2016 – Eylül 2017 döneminde muayene ve sağaltım amacıyla Aydın ADÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen yaşları 1,5 ile 8 ay arasında değişen, 30 adet sağlıklı ve 50 akut ishallerli toplam 80 köpek (41 dişi, 39 erkek) oluşturdu. Köpekler sağlıklı kontrol ve ishallerli olmak üzere 2 ana grupta değerlendirildi. Köpeklerin 46 adedinin saf, 34 adedinin melez ırk olduğu kaydedildi (Tablo 6, 7).

Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubundaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.

Köpek No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet	Köpek No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	Melez	2	Erkek	16	Melez	5	Erkek
2	Melez	4	Dişi	17	Akbaş	3	Dişi
3	Melez	4,5	Erkek	18	Melez	4,5	Erkek
4	Melez	4	Erkek	19	Melez	4,5	Erkek
5	Melez	5	Dişi	20	Kangal	2,5	Erkek
6	Akita	5	Erkek	21	Cane Corso	8	Dişi
7	Melez	6	Dişi	22	Terrier	8	Dişi
8	Melez	2	Erkek	23	Dogo Argentino	2	Dişi
9	Melez	3	Dişi	24	Melez	6,5	Erkek
10	Melez	6	Erkek	25	Dogo Argentino	2	Dişi
11	Presa Canario	2,5	Dişi	26	Dogo Argentino	2	Dişi
12	Melez	1,5	Dişi	27	Akbaş	6	Dişi
13	Melez	3,5	Dişi	28	Dogo Argentino	2	Dişi
14	Melez	3	Dişi	29	Melez	4	Dişi
15	Melez	4,5	Dişi	30	Dogo Argentino	2	Erkek

Tablo 7. İshalli gruptaki köpeklerin tanımlayıcı özellikleri.

Köpek No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet	Köpek No	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	Kupay	8	Dişi	26	İng. Pointer	2	Dişi
2	Melez	2	Dişi	27	Kangal	3,5	Dişi
3	Cane Corso	1,5	Dişi	28	Melez	6	Erkek
4	Cane Corso	1,5	Erkek	29	Melez	3	Erkek
5	Cane Corso	1,5	Erkek	30	İng. Pointer	4	Erkek
6	Melez	4	Erkek	31	İng. Pointer	2	Dişi
7	Rottweiller	6	Erkek	32	Cane Corso	1,5	Erkek
8	Barak	6	Erkek	33	İng. Pointer	3	Dişi
9	Melez	7	Dişi	34	King Charles	4	Erkek
10	Rottweiller	4	Erkek	35	İng. Setter	7	Erkek
11	Rottweiller	4	Erkek	36	Doberman	2,5	Erkek
12	G. Retriever	7	Erkek	37	Cane Corso	1,5	Dişi
13	İng. Pointer	1,5	Erkek	38	Kangal	7	Erkek
14	İng. Pointer	1,5	Erkek	39	Kangal	2	Dişi
15	A. Malaklısı	3	Erkek	40	Melez	3	Erkek
16	A. Malaklısı	3	Dişi	41	Melez	6	Erkek
17	Melez	2,5	Dişi	42	Melez	3,5	Dişi
18	G. Retriever	2,5	Erkek	43	Kangal	6	Erkek
19	B. Mountain	2	Dişi	44	Melez	3	Dişi
20	Doberman	5	Dişi	45	L. Retriever	7	Erkek
21	Melez	6	Dişi	46	L. Retriever	8	Dişi
22	Melez	6	Dişi	47	Melez	6	Dişi
23	Melez	3,5	Erkek	48	Melez	4	Erkek
24	Rottweiller	2,5	Dişi	49	Melez	2,5	Dişi
25	Kangal	2,5	Dişi	50	Kangal	4	Erkek

Sağlıklı kontrol ve ishali gruplarındaki köpeklerin cinsiyet dağılımları Tablo 8’de, ırk bilgileri Tablo 9’da özetlendi. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubundaki köpeklerin yaşları aritmetik ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (SD) ile minimal (Xmin) ve maksimal (Xmax)

değerler olarak $3,95 \pm 1,82$ (1,5-8) ay, akut ishallerde ise $3,32 \pm 1,98$ ve 1,5-8 ay olduğu görüldü.

Tablo 8. Sağlıklı kontrol ve ishallerdeki köpeklerin cinsiyet dağılımları.

Gruplar	Cinsiyet	n	N
Sağlıklı kontrol	Erkek	12 (%40)	30
	Dişi	18 (%60)	
İshaller	Erkek	27 (%54)	50
	Dişi	23 (%46)	

Tablo 9. Sağlıklı kontrol ve ishallerdeki köpeklerin ırk bilgileri.

Gruplar	İrk	n	N
Sağlıklı kontrol	Saf	12 (%40)	30
	Melez	18 (%60)	
İshaller	Saf	34 (%68)	50
	Melez	16 (%32)	

İshaller grup, önceden herhangi bir sağıltım (özellikle sepsis bulguları ile SIRS kriterlerine etki edecek antibiyotik(ler) ve plazma PCT konsantrasyonunda sapmalara neden olabilecek kalsiyum preparatları) uygulanmamış köpeklerden oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubu ise aşı veya genel sağılık kontrolü talebiyle belirtilen kliniğe getirilen ve klinik muayenede herhangi bir sağılık sorunu belirlenmeyen köpeklerden seçildi.

3.2. Muayene Protokolü ve Alt Gruplandırma

Araştırma kapsamında değerlendirilen akut ishalleri köpeklerin sistemik klinik ve laboratuvar muayeneleri, ağırlıklı olarak formdaki (Şekil 11) kriterler değerlendirilerek gerçekleştirildi. Sağlıklı kontrol grubundaki köpeklerde klinik muayeneler bir kez gerçekleştirilirken, ishalleri köpeklerde tekrarlı klinik değerlendirmeler yapıldı. İshalleri köpeklerde ishallerin doğurduğu sonuçlara (dehidrasyon, kan asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi, sepsis) yönelik sistemik ve destekleyici sağaltım uygulamaları gerçekleştirildi. Genel olarak sağaltım protokolü dehidrasyon düzeyine ve kan asit-baz dengesi bozukluğuna göre uygun sıvı sağaltımı (%5 dekstroz, %0,9 NaCl ve dengeli elektrolit solüsyonları ve NaHCO₃ solüsyonu tek başına ya da kombine) ile birlikte antibiyotik (trimetoprim-sulfadimidin sodyum), vitamin-mineral desteği (C vitamini, B12 vitamini, D-pantenol, fosfor), H₂ reseptör antagonisti (ranitidin) ve antiemetik (maropitant sitrat) şeklinde uygulandı.

Numune No:	Pn No:	Grup no:
Numune Tarihi:/...../.....	Analiz Tarihi/...../.....	
Yaş aylık	Cinsiyet: Dişi <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/>	
Sahiplendiği yer: Sokak <input type="checkbox"/> Barınak <input type="checkbox"/> Çiftlik <input type="checkbox"/> Anneden <input type="checkbox"/>		
İrk:	Melez <input type="checkbox"/> Safkan <input type="checkbox"/>	
Barınma: Ev <input type="checkbox"/> Bahçe <input type="checkbox"/>	Paraziter Mücadele: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Karma aşı uygulaması: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		Doz sayısı:
Vücut sıcaklığı: °C	WBC : 10 ⁶ /ml	
Kalp frekansı: vuru/dk	Solunum frekansı sayı/dk	
İshal süresi	İshal sıklığı kez/gün	
Dışkıda kan varlığı: Gizli kan <input type="checkbox"/> Taze kan <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>		
Etiyolojik test(ler):	PCT: pg/ml	
Tedavi uygulaması: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Tedavi süresi: gün	
Hastanın takibii süreçteki durumu: İyileşme <input type="checkbox"/> Ex <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/>		

Şekil 11. İshalleri köpeklerde kayıt ve muayene formu.

Vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum frekansı ve WBC sayıları belirlenen ishalleri köpekler, Tablo 10’de gösterilen SIRS kriterlerine göre (Hauptman ve ark, 1997; Silverstein, 2015). 2 alt gruba ayrıldı Buna göre; SIRS kriterlerinden en az 2 tanesini sağlamayanlar SIRS-negatif (n=27), sağlayanlar ise SIRS-pozitif (n=23) olarak tanımlandı. Bu alt gruplandırma tablo ve grafiklerde SIRS (-) ve SIRS (+) olarak gösterildi.

Tablo 10. Köpeklerde SIRS kriterleri (Hauptman ve ark, 1997; Silverstein, 2015).

Parametre	Kriter
Vücut sıcaklığı (°C)	<38,1 ya da >39,2
Kalp frekansı (vurum/dk)	>120
Solunum frekansı (sayı/dk)	>20
WBC (10 ³ /μl)	>16 ya da <6

SIRS (-) ve SIRS (+) pozitif gruptaki köpeklerin cinsiyet dağılımları Tablo 11’de, ırk bilgileri de Tablo 12’de sunuldu.

Tablo 11. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin cinsiyet dağılımları.

Gruplar	Cinsiyet	n
SIRS (-)	Erkek	15 (%55)
	Dişi	12 (%45)
SIRS (+)	Erkek	12 (%52)
	Dişi	11 (%48)

Tablo 12. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishali köpeklerin ırk dağılımları.

Gruplar	İrk	n
SIRS (-)	Saf	16 (%59)
	Melez	11 (%41)
SIRS (+)	Saf	18 (%78)
	Melez	5 (%32)

İshali köpekler, sağaltım sonrası sağlık durumlarına göre iyileşen (n=27) ve ölenler (n=23) olarak iki alt grupta incelendi. Aşılama durumuna göre sağaltım sonrası iyileşme ve ölüm oranları saptandı. İshali köpekler ayrıca sahiplenilme yerlerine göre sokak (n=18), üretim çiftliği (n=23) ve sahipli annenin yavrusu (n=9) olmak üzere 3 alt grupta değerlendirildi.

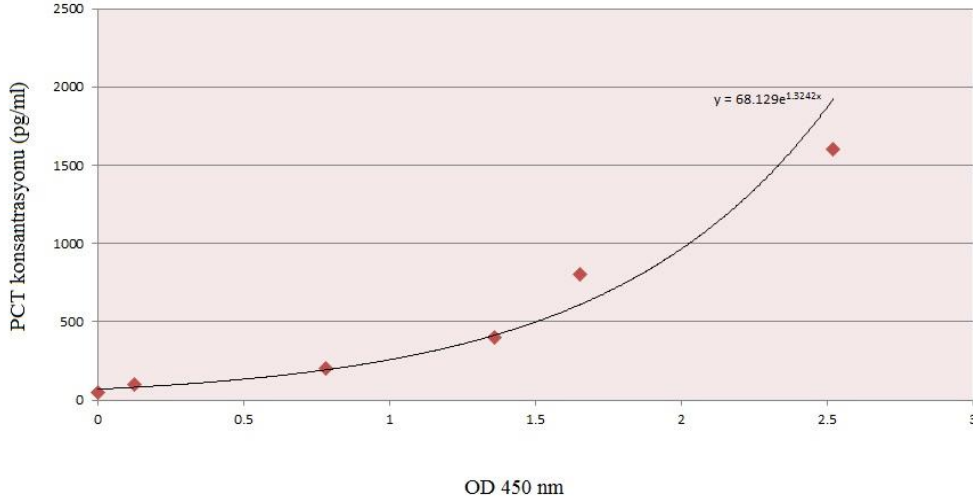
3.3. Laboratuvar Analizleri

Araştırma kapsamında incelenecek parametreler için kan örnekleri, *Vena cephalica antebrachii*'den tek kullanımlık kanüllerle tam kan sayımı için EDTA (4 mL), plazma PCT konsantrasyonu ölçümü için lityum heparin içeren tüplere (5 ml) bir kez alındı.

Tam kan sayımı, kan örneklerinin alındığı günde köpek kanı için kalibre edilmiş otomatik kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet 5, Diatron MI Ltd., Macaristan) gerçekleştirildi. Lityum heparin içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip plazmaları elde edildi. Elde edilen plazma örnekleri PCT konsantrasyon ölçümleri gerçekleştirilene kadar -20°C'de saklandı.

Plazma PCT konsantrasyonunun ölçümü köpek spesifik test kiti (Canine Procalcitonin ELISA Kit, Mybiosource A.Ş., ABD, Kat. No. MBS043256) kullanılarak kantitatif Sandwich ELISA yöntemi ile Aydın ADÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Söz konusu kitin plazma PCT ölçümü, numunelerdeki PCT antijen hedeflerini saptamak için PCT antikor - PCT antijen etkileşimlerine ve bir horseradish peroxidase (HRP) kolorimetrik tespit sistemine dayanmaktadır. Ölçüm, üretici firmanın önerdiği analiz prosedürü kullanılarak gerçekleştirildi. Bu kapsamda standartlar ve numuneler kuyucuklara pipet yardımıyla koyularak ve mevcut PCT'nin, immobilize antikor ile bağlanması sağlandı. Daha sonra, substrat olarak HRP her kuyucuğa eklendi. 37°C'de 60

dakika inkubasyonu takiben bağlanmamış enzim reaktiflerini uzaklaştırılması amacıyla pleytler yıkandı ve substrat olarak sırasıyla iki farklı kromojen tüm kuyucuklara eklendi. Kromojenlerin eklenmesi ile bağlanan PCT miktarına orantılı olarak renk değişimleri görülmeye başlandı. Stop solüsyonları, 37°C'de 15 dakika inkubasyonu takiben eklenerek renk değişimi durduruldu ve oluşan optik yoğunluklar standart üzerinden (Şekil 12), 450 nm'de ELISA okuyucuda (Anthos 2010-Eugendorf, Avusturya) okundu.



Şekil 12. PCT standart eğrisi

Rutin muayene protokolü dahilinde kullanılan CPV antijen testi, üretici firmanın (BioNote Inc., Güney Kore, Kat. No. RG1101DD) çalışma prosedürü uygulanarak dışkı numunelerinden, immunokromotografik yöntemle kalitatif olarak gerçekleştirildi. Aynı firmaya ait CDV antijen testi ise (Kat. No. RG1103DD), hasta köpeklerin konjunktival sekretlerinden immunokromotografik yöntemle kalitatif olarak gerçekleştirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin istatistiksel değerlendirmesinden önce parametrelerin Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımları kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelere logaritmik transformasyon uygulanarak normalite testi gerçekleştirildi. Bu değerlendirmede ishalli gruptaki köpeklerin SIRS'a ilgili klinik (kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığı) ve

laboratuvar (WBC, PCT) parametrelerinin normal dağılım göstermediği görüldü. Bu nedenle 2 grup (sağlıklı kontrol ve ishalleri) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; 3 grubun [sağlıklı kontrol, SIRS (-) ve SIRS (+)] karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bu testte gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlendiğinde, farkın hangi gruptan veya gruplardan kaynaklandığı 2'li karşılaştırmalarla değerlendirildi. SIRS (+) gruptaki köpeklerde WBC ve vücut sıcaklığı normal, düşük ve yüksek olmak üzere 3 alt grup oluşturularak bu parametrelerin PCT ile ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS paket program 22 kullanıldı. Bütün değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Sağlıklı kontrol ve akut ishalleri gruba seçilen köpeklerin vücut sıcaklıklarının 37,7-40,6 °C, kalp frekanslarının 92-210 vuruş/dk ve solunum frekanslarının 14-68 sayı/dk arasında bulunduğu saptandı.

Şekil 11'deki kayıt ve muayene formuna göre, köpeklerde ishallerin ilk görülmesinden itibaren geçen süre ve dışkılama sıklıkları sırasıyla Tablo 13 ve 14'de özetlendi.

Tablo 13. İshallerin ilk görülmesi ile muayene zamanı arasındaki süre (gün).

Gün	n	%
1	45	90
2	1	2
3	4	8

Tablo 14. İshalleri köpeklerde dışkılama sıklıkları (sayı/gün).

Sayı/gün	n	%
1	1	2
2	15	30
3	18	36
4	9	18
5	6	12
6	1	2

Elli adet akut ishalleri köpekten, Tablo 11'deki SIRS kriterlerine göre yapılan alt gruplandırmada 23 adedi SIRS (+) olduğu belirlenirken, 27 adedi SIRS (-) bulundu (Tablo 15). Bu alt gruplandırmada SIRS (+) belirlenen köpekler sağladıkları kriter sayılarına göre değerlendirildi (Tablo 16).

Tablo 15. Akut ishalleri köpeklerin SIRS'a göre alt gruplandırması.

Gruplar	n	%
SIRS (-)	27	54
SIRS (+)	23	46

Tablo 16. SIRS (+) köpeklerin sağladıkları kriter sayılarına göre dağılımları.

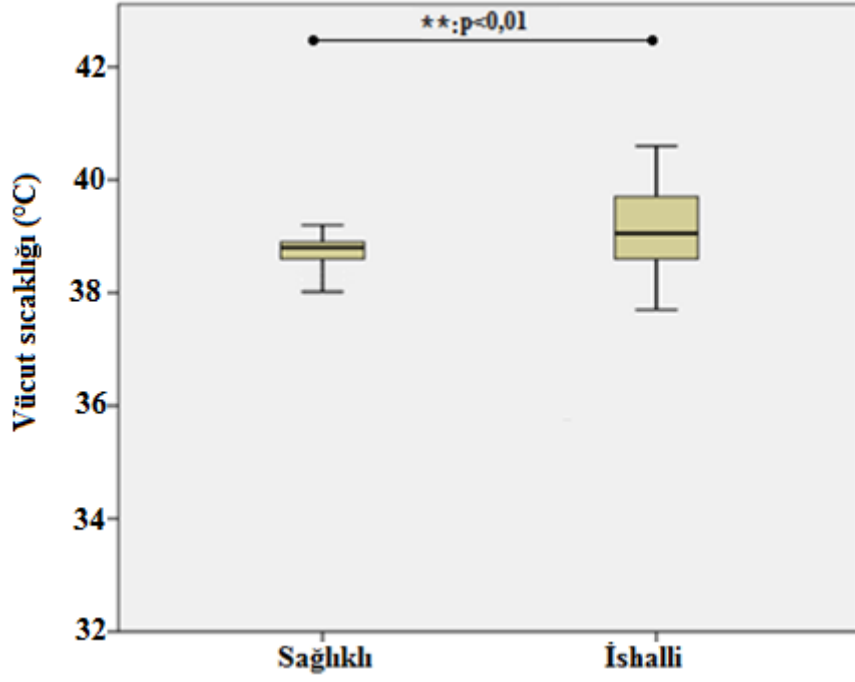
Sağlanan kriter sayısı	n	%
2	6	26,1
3	8	34,8
>3	9	39,1

Buna göre; SIRS (+) 23 köpekten 6'sının 2, 8'inin 3 ve 9 köpeğin de >3 kriterine sahip olduğu saptandı (Tablo 16).

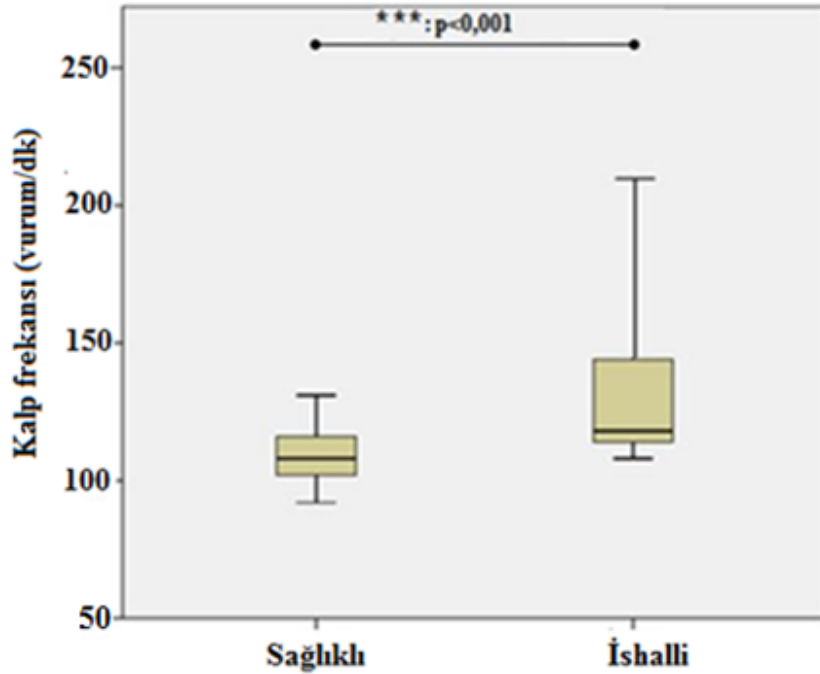
Otuz adet sağlıklı ve 50 adet akut ishalleri köpeğin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 10'da, her bir parametrenin ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları ile istatistiksel önemleri Şekil 12.1-12.3'de gösterildi. Sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere göre, ishalleri gruptaki köpeklerin vücut sıcaklığı, kalp frekansı ve solunum frekansı değerleri, önemli düzeylerde yüksek bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Sağlıklı kontrol ve akut ishalleri köpeklerin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları [ortanca (çeyrekler açıklığı)].

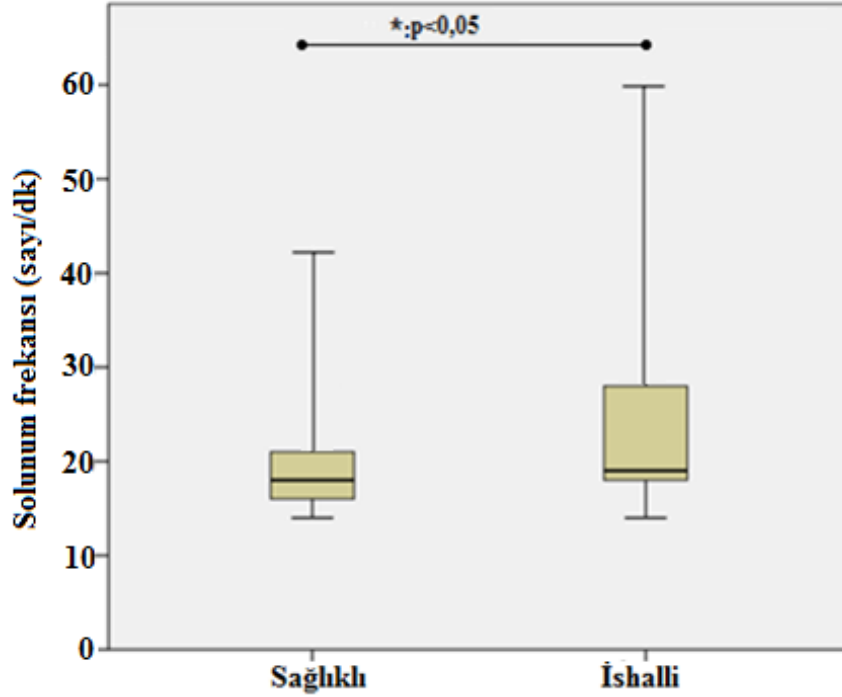
Parametreler	Gruplar		(Mann-Whitney U testi) p
	Sağlıklı kontrol n=30	İshalleri n=50	
Vücut sıcaklığı (°C)	38,8 (0,3)	39,05 (1,1)	0,009
Kalp frekansı (vurum/dk)	108 (14)	118 (31)	<0,001
Solunum frekansı (sayı/dk)	18 (14)	19 (10)	0,011



Şekil 13. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin vücut sıcaklıkları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.



Şekil 14. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin kalp frekansları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.



Şekil 15. Sağlıklı kontrol ve ishallerli gruptaki köpeklerin solunum frekansları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

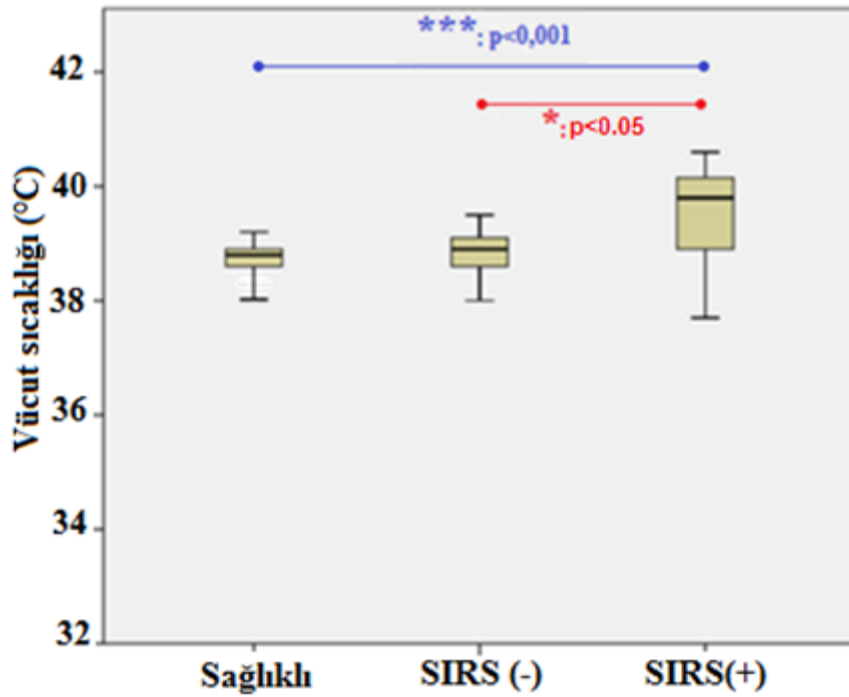
Sağlıklı kontrol grubu ile SIRS kriterlerine göre SIRS (-) ve SIRS (+) olarak alt gruplara ayrılan akut ishallerli köpeklerin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 12’de, her bir parametrenin ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları ile istatistiksel önemleri de Şekil 13-15’de gösterildi.

Üç grubun [sağlıklı kontrol, SIRS (-) ve SIRS (+)] Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırmasında anlamlı düzeyde farklılıklar bulundu (Tablo 19). Farkın hangi gruptan veya gruplardan kaynaklandığı, gruplar arasında ikili karşılaştırmalarla belirlendi. Bu testler sonucunda sağlıklı kontrol grubuna göre; SIRS (-) köpeklerin kalp frekansları; SIRS (+) köpeklerin ise vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları anlamlı düzeylerde yüksek bulundu (Tablo 18). SIRS (-) gruba göre de SIRS (+) köpeklerdeki her 3 parametrenin anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlendi (Şekil 16-18).

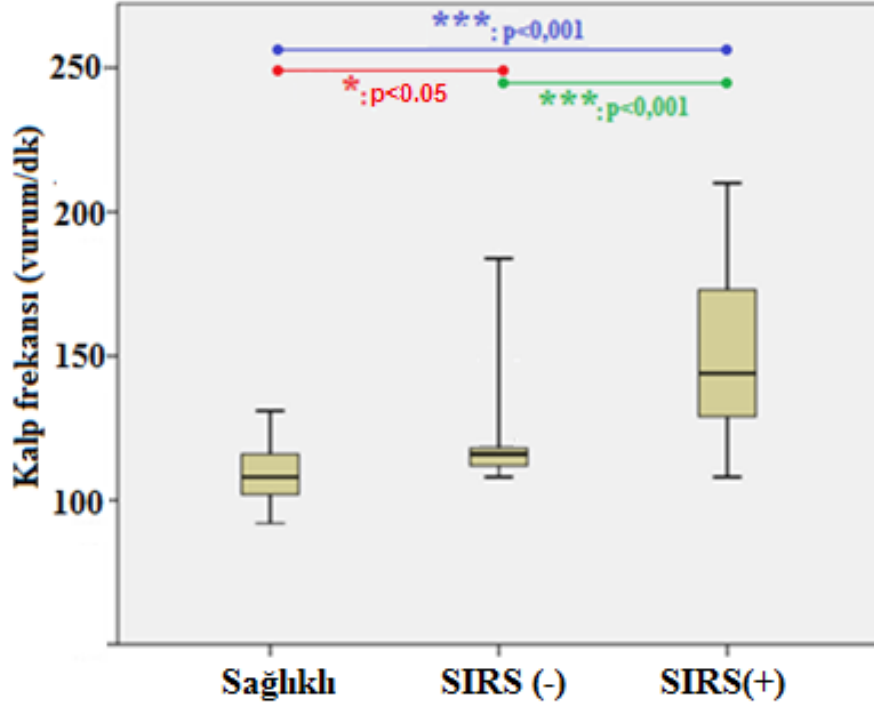
Tablo 18. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishali köpeklerin vücut sıcaklıkları, kalp frekansları ve solunum frekansları [ortanca (çeyrekler açıklığı)].

Parametreler	Gruplar			(Kruskal-Wallis testi) p
	Sağlıklı kontrol n=30	İshalli SIRS (-) n=27	İshalli SIRS (+) n=23	
Vücut sıcaklığı (°C)	38,8 (0,3) ^b	38,9 (0,5) ^b	39,8 (1,4) ^a	0,001
Kalp frekansı (vurum/dk)	108 (14) ^c	116 (6) ^b	144 (48) ^a	<0,001
Solunum frekansı (sayı/dk)	18 (14) ^b	18 (3) ^b	28 (18) ^a	<0,001

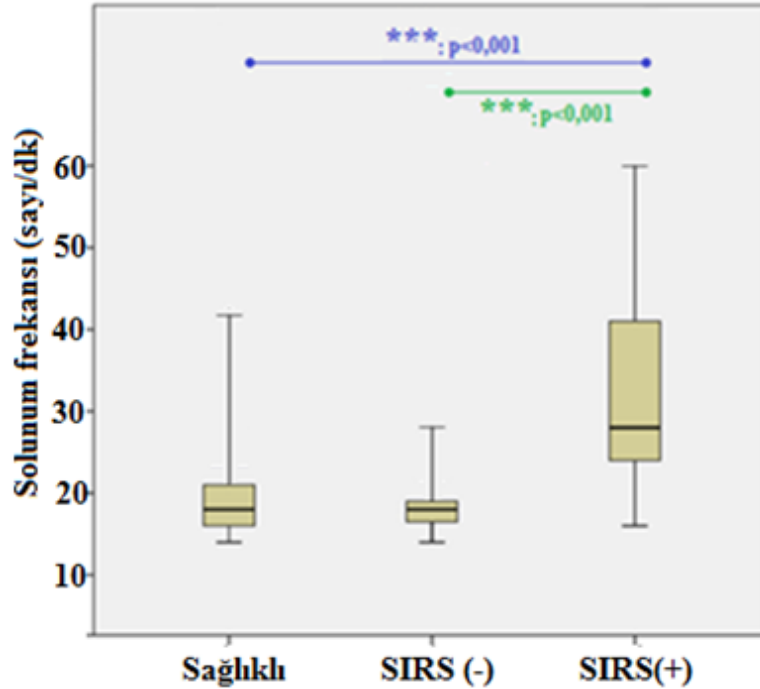
*Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 16. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishali köpeklerin vücut sıcaklıkları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.



Şekil 17. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishalleri köpeklerin kalp frekansları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üst uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder. Uç değerler (*) ile gösterilmiştir.



Şekil 18.. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan akut ishalleri köpeklerin solunum frekansları. Ortadaki çizgi ortanca değer, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üst uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

4.2. Laboratuvar Bulgular

4.2.1. Etiyolojiyle İlgili Fekal Bulgular

Akut ishalleri köpekler üzerine uygulanan immunokromotografik CPV ve CDV testlerinin, SIRS kriterlerine göre oluşturulan alt gruplardaki sonuçları, antijen testi pozitif sonuçlanan köpekler (+), negatif sonuçlanan köpeklerde (-) işaretleri ile belirtilerek gösterildi (Tablo 19).

Tablo 19. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin etiyojik bulguları.

Gruplar	CPV (+)	CPV(-)	CDV (+)	Test uygulanmayan	N
SIRS (-)	17	6	2	2	27
SIRS (+)	17	3	1	2	23
Toplam	34	9	3	4	50

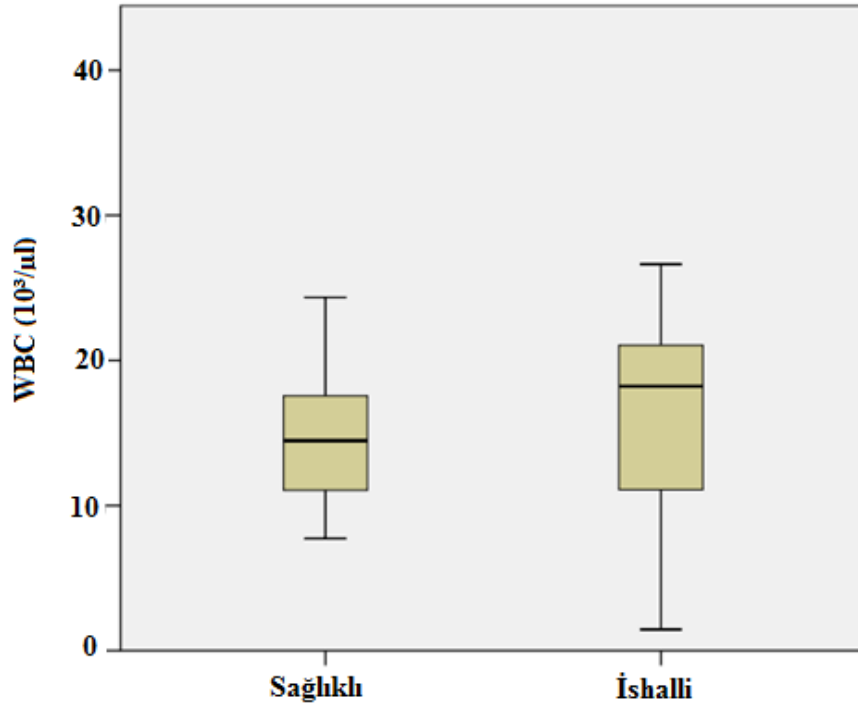
4.2.2. Hematolojik Bulgular

Sağlıklı kontrol ve akut ishalleri köpeklerin WBC, nötrofil, hematokrit ve hemoglobin değerleri ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 20’de, gruplardaki WBC ve nötrofil ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları da sırasıyla Şekil 19 ve 20’de gösterildi. Sağlıklı kontrol grubuna göre akut ishalleri gruptaki köpeklerin nötrofil sayısı anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 20).

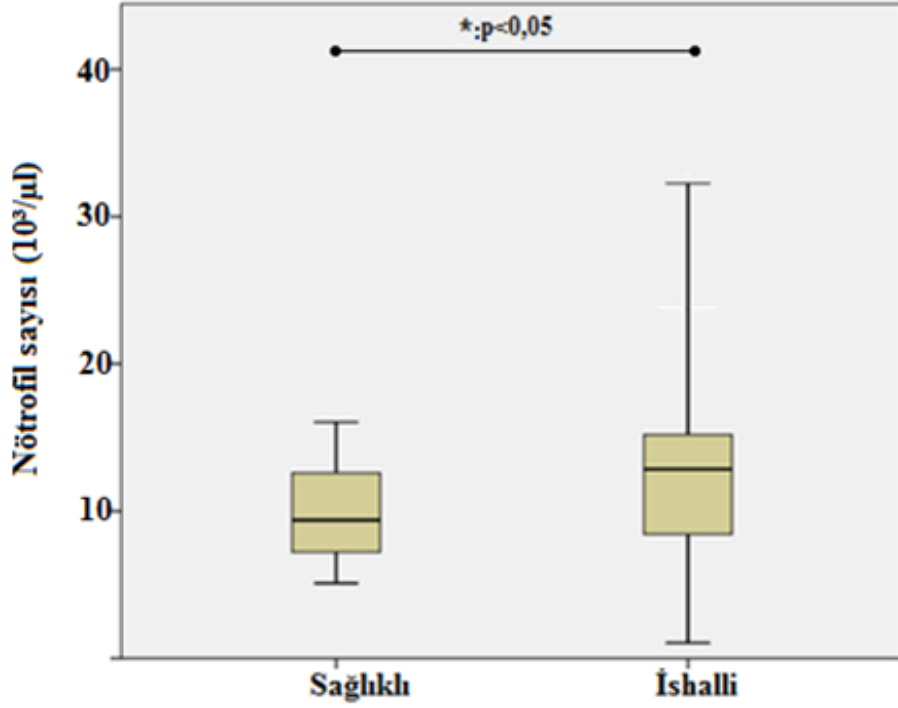
Tablo 20. Sağlıklı kontrol ve ishali köpeklere ait bazı hematolojik bulgular [ortanca (çeyrekler açıklığı)].

Parametreler	Gruplar		(Mann-Whitney U testi) p=
	Sağlıklı kontrol n=30	İshali n=50	
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	14,5 (6,6) ^a	18,2 (10,1) ^a	0,089
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	9,4 (5,5) ^b	12,8 (7,1) ^a	0,020
Hematokrit (%)	38,3 (11,8) ^a	36,78 (13) ^a	0,754
Hemoglobin (g/dl)	13,3 (10,5) ^a	12,7 (5,5) ^a	0,398

*Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 19. Sağlıklı kontrol ve ishali gruptaki köpeklerin WBC sayıları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

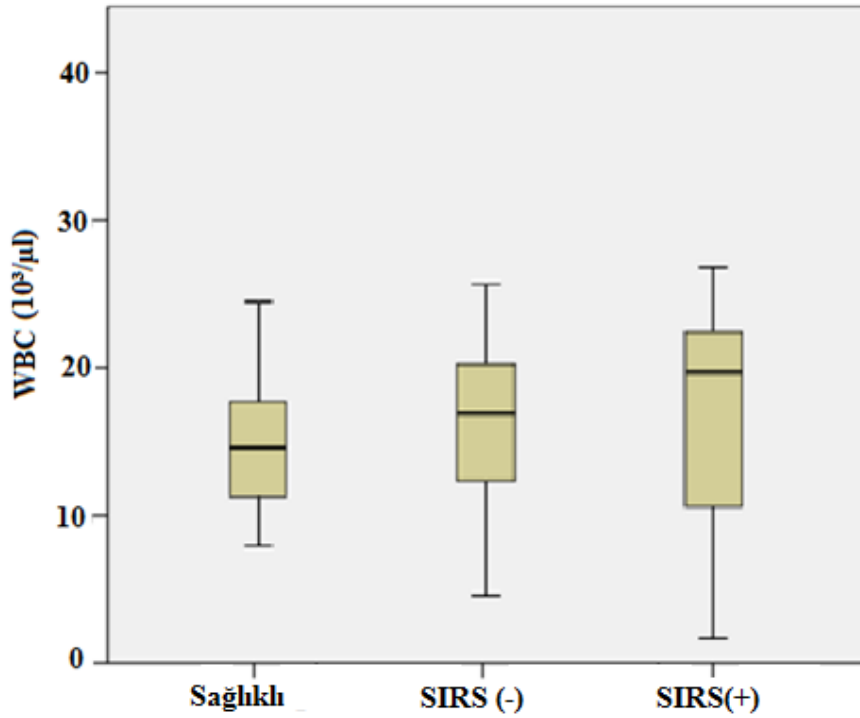


Şekil 20. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin nötrofil sayıları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

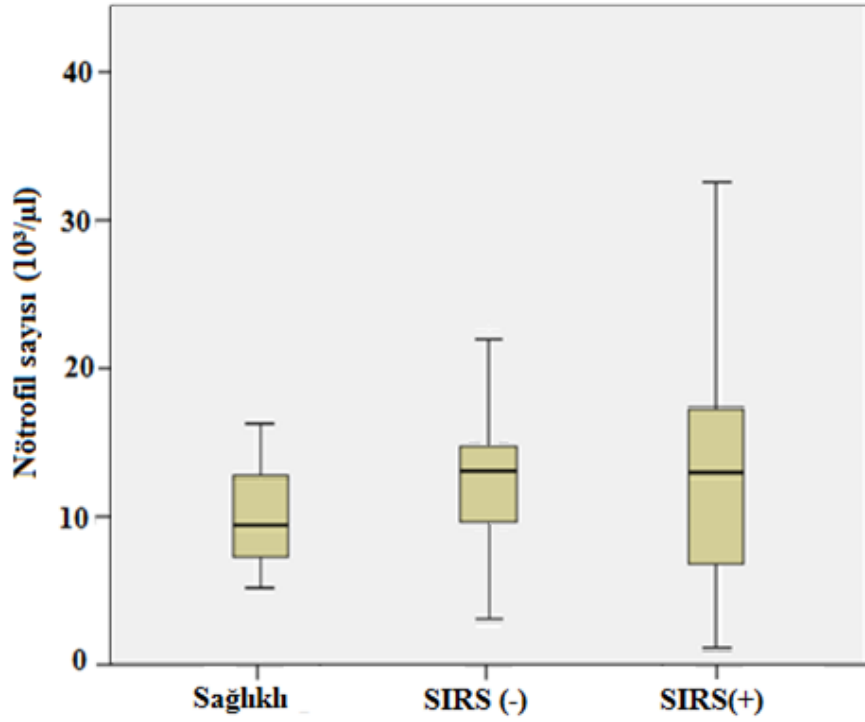
Sağlıklı kontrol grubu ile SIRS kriterlerine göre alt gruplara ayrılan akut ishalleri köpeklerin WBC, nötrofil, hematokrit ve hemoglobün değerleri ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 21’de, gruplardaki WBC ve nötrofil ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları da sırasıyla Şekil 21 ve 22’de gösterildi. Bu kapsamda değerlendirilen parametrelerin, gruplar arasındaki farkları anlamlı bulunmadı.

Tablo 21. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin hematolojik bulguları [ortanca (çeyrekler açıklığı)].

Parametreler	Gruplar			(Kruskal-Wallis testi) p=
	Sağlıklı kontrol n=30	İshalleri SIRS (-) n=27	İshalleri SIRS (+) n=23	
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	14,5 (6,6)	16,8 (8,6)	19,6 (12,8)	0,208
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	9,4 (5,5)	12,9 (5,1)	12,8 (10,9)	0,670
Hematokrit (%)	38,3 (11,8)	37,3 (14,5)	35,6 (8,1)	0,819
Hemoglobin (g/dl)	13,3 (10,5)	12,6 (6,2)	12,8 (4,5)	0,644



Şekil 21. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin WBC sayıları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.



Şekil 22. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin nötrofil sayıları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

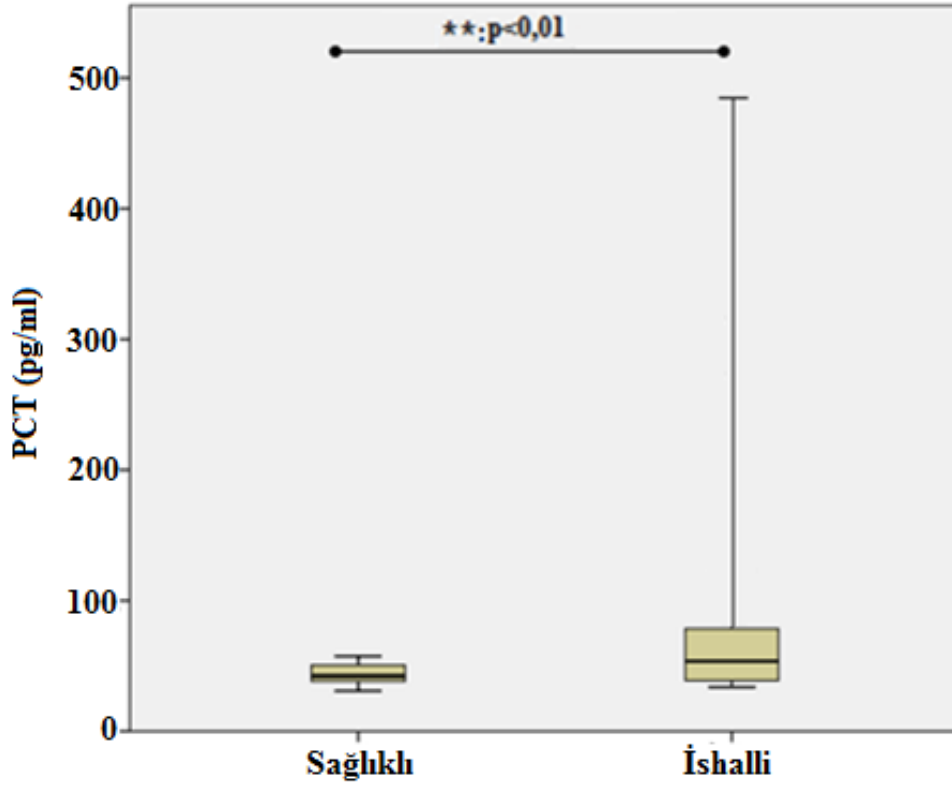
4.2.3. Biyokimyasal Bulgular

Sağlıklı kontrol ve akut ishalleri gruptaki köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 22’de, ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları ile minimal ve maksimal değerler Şekil 23’de gösterildi. Sağlıklı kontrol grubunda plazma PCT konsantrasyonu 30,81-57,50 pg/ml arasında bulunurken, ishalleri gruptaki PCT Xmin: 33,77 Xmax: 486,24 pg/ml olarak belirlendi. Sağlıklı köpeklere göre ishalleri köpeklerin plazma PCT konsantrasyonu $p < 0,01$ düzeyde yüksek bulundu (Tablo 22).

Tablo 22. Sağlıklı kontrol ve akut ishalleri gruptaki köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları [ortanca (çeyrekler açıklığı) ile minimal (Xmin) ve maksimal (Xmax) değerleri].

Parametre	Gruplar		(Mann-Whitney U testi) p=
	Sağlıklı kontrol n=30	İshalleri n=50	
PCT (pg/ml)	42,27 (12.84) ^a (30,81-57,50)	53,58 (41.89) ^b (33,77-486,24)	0,005

*Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 23. Sağlıklı kontrol ve ishalleri gruptaki köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

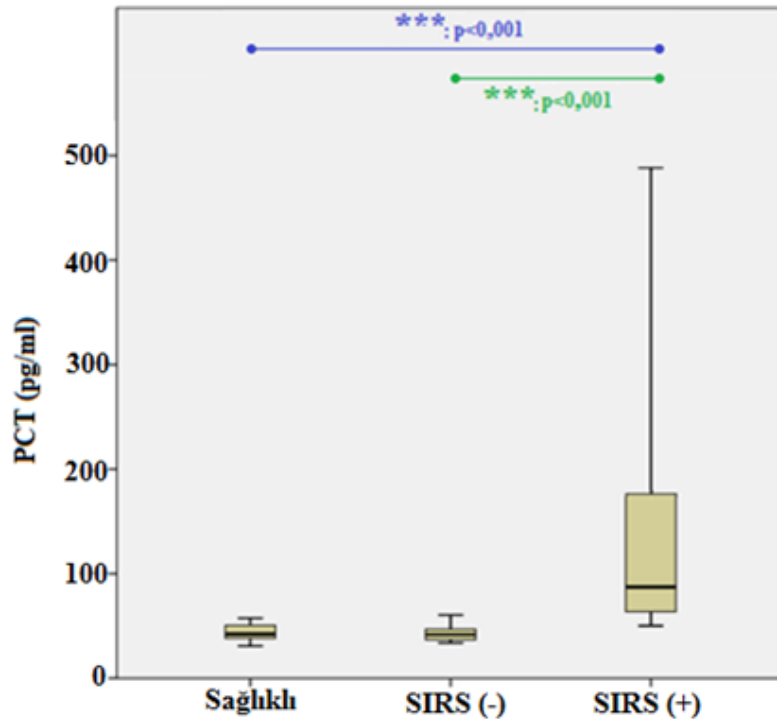
Sağlıklı kontrol grubu ile SIRS kriterlerine göre alt gruplara ayrılan akut ishalleri köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 23’de, ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları ile minimal ve maksimal değerleri Şekil 24’de gösterildi. Sağlıklı kontrol grubunda plazma PCT konsantrasyonu 30,81-57,50 pg/ml arasında

bulunurken, SIRS (-) gruptaki PCT Xmin: 33,77 Xmax: 60,44 pg/ml, SIRS (+) gruptaki PCT Xmin: 50,21 Xmax: 486,24 pg/ml olduğu belirlendi. Üç alt grubun Kruskal-Wallis testine göre karşılaştırmasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu (Tablo 23). Farkın hangi gruptan veya gruplardan kaynaklandığı, alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma ile belirlendi. Bu testler sonucunda SIRS (+) grubun plazma PCT konsantrasyonları hem sağlıklı kontrol hem de SIRS (-) gruba göre $p < 0.001$ düzeyde yüksek bulundu..

Tablo 23. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishali köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları [ortanca (çeyrekler açıklığı) ile Xmin ve Xmax değerler].

Parametre	Gruplar			(Kruskal-Wallis testi) p
	Sağlıklı kontrol n=30	İshali SIRS (-) n=27	İshali SIRS (+) n=23	
PCT (pg/ml)	42,27 (12,84) ^b (30,81-57,50)	41,76 (10,98) ^b (33,77-60,44)	87,19 (119,81) ^a (50,21-486,24)	<0,001

*Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 24. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishali köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

Sağladıkları kriter sayılarına göre gruplandırılan SIRS (+) köpeklerin (Tablo 15) plazma PCT konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 24’de gösterildi.

Tablo 24. Sağladıkları kriter sayılarına göre gruplandırılan SIRS (+) köpeklerin PCT konsantrasyonları [ortanca (çeyrekler açıklığı)].

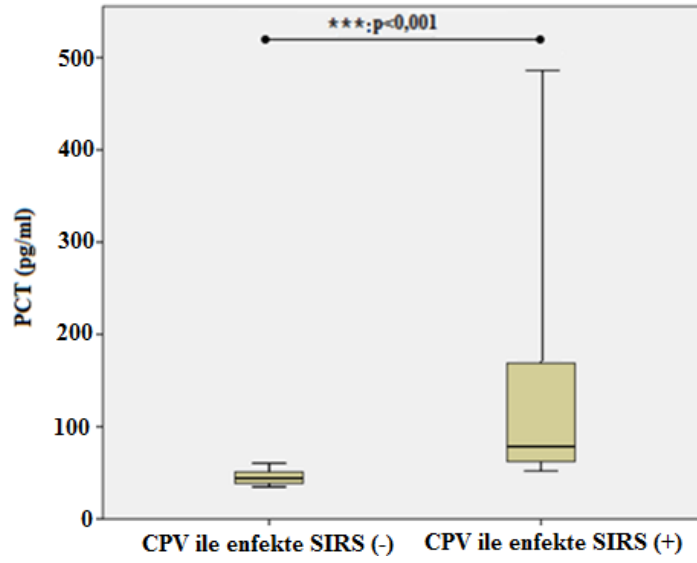
Parametre	Sağlanan kriter sayısı			(Kruskal-Wallis testi) p=
	2	3	>3	
PCT (pg/ml)	121,13 (169,51)	123,65 (239,63)	69,18 (66,19)	0,283

SIRS kriterlerine göre gruplandırılan CPV ile enfekte ve enfekte olmayan köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları Tablo 25’de; CPV ile enfekte SIRS (+) ve SIRS (-) köpeklerin ortanca değerleri ve çeyrekler açıklıkları, istatistiksel değerlendirme ile Şekil 25’de gösterildi. CPV ile enfekte SIRS (+) akut ishalleri köpeklerin plazma PCT konsantrasyonu, CPV ile enfekte SIRS (-) akut ishalleri köpeklere göre $p<0,001$ düzeyde yüksek bulundu (Şekil 25).

Tablo 25. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan CPV ile enfekte/enfekte olmayan köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları [ortanca (çeyrekler açıklığı) ve Xmin-Xmax].

Parametre	Gruplar			
	CPV (+) akut ishalleri n=34	CPV (-) akut ishalleri n=9	CPV ile enfekte SIRS (+) akut ishalleri n=17	CPV ile enfekte SIRS (-) n=17
PCT	42,27 (12,84)	53,58 (41,89)	78,56 (113,81) ^a	44,16 (14,13) ^b
(pg/ml)	34,89-486,24	33,77-347,11	51,97-486,24	34,89- 60,44

*Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 25. Sağlıklı kontrol ve SIRS kriterlerine göre gruplandırılan CPV ile enfekte köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları. Ortadaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst sınırları arası çeyrekler (%25-75) arasındaki farkı, alt ve üste uzanan dikey çizgi ise maksimal ve minimal değerleri temsil eder.

4.4. Prognostik Değerlendirme

Akut ishallerli SIRS (+) gruptaki köpeklerde ölüm oranı %56,5 bulunurken, SIRS (-) köpeklerde bu oranın %33,3 olduğu belirlendi (Tablo 26). Ölen ve iyileşen köpeklerin PCT konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 27’de gösterildi. Bir üretim çiftliğinden edinilen köpeklerde, diğer yerlerden sahiplenilen köpeklere göre daha yüksek ölüm oranının olduğu saptandı (Tablo 28). Canine Parvovirus enfeksiyonuna karşı 2 doz aşı uygulanan köpeklerde sağaltım sonu iyileşme oranı, 1 doz aşı uygulanan ve hiç aşı uygulanmayan köpeklere göre relatif olarak yüksek bulundu (Tablo 29).

Tablo 26. SIRS kriterlerine göre gruplandırılan ishallerli köpeklerin sağaltım sonrası sağlık durumları.

Gruplar	İyileşen		Ölen		N
	n	%	n	%	
SIRS (-)	18	66,6	9	33,3	27
SIRS (+)	10	43,5	13	56,5	23
Toplam	28		22		50

Tablo 27. Sağaltım sonrası sağlık durumuna göre gruplandırılan köpeklerin plazma PCT konsantrasyonları [ortanca (eyrekler açıklığı)].

Parametre	İyileşen	len	(Mann-Whitney U testi) p=
PCT (pg/ml)	50,93 (45,43)	60,45 (32,85)	0,660

Tablo 28. Sahiplenilme yerlerine göre gruplandırılan ishalleri köpeklerin, sağaltım sonrası sağlık durumları.

Gruplar	İyileşen		len		N
	n	%	n	%	
Üretim iftliđi	9	43,5	14	56,5	23
Sokak	11	61,1	7	38,9	18
Sahipli annenin yavrusu	7	77,8	2	22,2	9

Tablo 29. Aşılama durumuna göre, köpeklerin sağaltım sonrası sağlık durumları.

Aşılama sayısı	İyileşen		len		N
	n	%	n	%	
0	18	58,1	13	41,9	31
1	5	41,7	7	58,3	12
2	5	71,4	2	28,6	7
Toplam	31		22		50

5. TARTIŞMA

Prokalsitonin (PCT); kalsitonin (CT) hormonunun prekürsörü olan, sağlıklı insan ve evcil hayvanlarda primer olarak tiroid bezindeki C-hücrelerince ve küçük miktarlarda da akciğer ve bağırsak gibi organlardaki nöroendokrin dokularca sentezlenen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan öncül bir proteindir (Becker ve ark, 2004; Jin ve Khan 2010; Goggs ve ark, 2018). Sağlıklı insanlarda kanda düşük konsantrasyonda (< 10 pg/ml) bulunan bu hormonun özellikle bakteriyel enfeksiyonlar ve buna bağlı SIRS ve sepsis durumlarında önemli düzeylerde arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. İnsanlarda plazma/serum PCT konsantrasyondaki bu artış, yoğun bakım üniteleri ve enfeksiyon bölümlerinde enfeksiyon varlığının ve düzeyinin belirlenmesinde rutin olarak kullanım bulmaktadır (Lee, 2013; Gilbert, 2017).

Bu çalışmada, insan hekimliğindeki veriler ve köpeklerdeki diğer çalışmalar temelinde akut ishalleri köpeklerin yüksek plazma PCT konsantrasyonuna sahip oldukları hipotezi ileri sürüldü. Hipotezimizle tutarlı, mevcut literatürlerle uyumlu olarak, plazma PCT konsantrasyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre, akut ishalleri köpeklerde ve bunların SIRS (+) alt grubunda yüksek olduğu belirlendi (Tablo 23, Şekil 23). Önceki veteriner literatür verileri ve bulgularımız temelinde, plazma PCT köpeklerde SIRS tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirildi.

İnsan hekimliğine kıyasla veteriner hekimlikte PCT, farklı türlerde sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir (Tablo 5). Köpeklerde plazma/serum PCT konsantrasyonu; endotoksin uygulamasında (Yılmaz ve ark, 2008), *Babesia canis* enfeksiyonunda (Brkljačić ve ark, 2014), deneysel *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda (Andova ve ark, 2017), aseptik cerrahi travmada (Gürbüz ve Ulutaş, 2017), GDV (Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018a) ve sepsiste (Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018b) değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmalarda sağlıklı (kontrol) köpeklerde plazma/serum PCT konsantrasyonunun 21,5-164,7 pg/ml arasında değiştiği görülmektedir. Bu çalışmada, sağlıklı kontrol grubu köpeklerde ortanca olarak 42,27 pg/ml (çeyrekler açıklığı:12,84) belirlenen plazma PCT konsantrasyonu (Tablo 22, Şekil 23); Brkljačić ve ark (2014)'ın bulgularından yüksek, Yılmaz ve ark (2008)'e bildirimlerinden düşük, Goggs ve ark (2018) [49,8 pg/ml (çeyrekler açıklığı: 27,5)], Troia ve ark (2018b) [41.6 pg/ml (çeyrekler açıklığı: 67,2)] ve Troia ve ark (2018a) belirledikleri değerler [39,8 pg/ml (çeyrekler açıklığı: 82,6)] ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada sağlıklı

kontrol grubu köpeklerde belirlenen plazma PCT konsantrasyonunun Brkljačić ve ark (2014) ve Yılmaz ve ark (2008) verileri ile farklılığı, diğerleri dışında kullanılan ölçüm yöntemi ve test kitlerinin farklı olması ile açıklanabilir. Nitekim Floras ve ark (2014), Brkljačić ve ark (2014) tarafından da kullanılan ticari bir ELISA kiti ile köpeklerde plazma PCT ölçümünün sorunlu olduğunu ortaya koymuşlardır. Goggs ve arkadaşları (2018), köpeklerde test kiti ile plazma PCT konsantrasyonu ölçümlerinde standardın dilüsyonuyla ilgili sorunları rapor etmektedir. Yılmaz ve ark. (2008), serum PCT ölçümü için immunoluminometrik yöntem kullanmışlardır. Bu çalışmada kullanılan tür spesifik test kiti (Canine Procalcitonin; Mybiosource, USA), Goggs ve ark (2018), Troia ve ark (2018b), Troia ve ark (2018a) tarafından kullanılan test kiti (Biovendor, Czechia) ile benzer ölçüm prensibine sahiptir. Çalışmada test kiti kullanılan üretici firmanın tür spesifik test kitlerinin, tay (Bonelli ve ark, 2015a), at (Bonelli ve ark, 2015b; Bonelli ve ark, 2017) ve buzağılarda (Bonelli ve ark, 2018) başarı ile kullanıldığı gösterilmiştir.

Sağlıklı insanlarda ve hayvanlarda tiroid bezinden sentezlenen PCT'nin, hastalık durumlarında monositler ile akciğer, karaciğer ve bağırsak gibi parankimal dokularından sentezlendiği ve plazma/serum konsantrasyonlarının hastalık nedenine göre farklı düzeylerde arttığı gösterilmiştir (Linscheid ve ark, 2004; Kuzi ve ark, 2008; Nakamura ve ark, 2013; Bonelli ve ark, 2015a; Bonelli ve ark, 2015b; Bonelli ve ark, 2018; Goggs ve ark, 2018). Bu bağlamda insanlarda, plazma PCT konsantrasyonunun en fazla bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı; bu enfeksiyonlarda, SIRS ve sepsis varlığının ortaya konulması ile prognostik ve terapötik değerlendirmelerde yaygın kullanım bulunduğu vurgulanmaktadır (Lee, 2013). Serum PCT konsantrasyonunda benzer bir değişim köpeklerde deneysel subkutan *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda gösterilmiştir (Andonova ve ark, 2017). Bakteriyel enfeksiyon ve ilişkili SIRS veya sepsis durumlarında plazma/serum PCT konsantrasyonundaki artış, PCT'ye ait mRNA transkripsiyonundaki artışa (Kuzi ve ark, 2008) ve PCT'nin aynı zamanda bir akut faz proteini olarak görülmesine (Giunti ve ark, 2006; Goggs ve ark, 2018) dayandırılmaktadır. Sistemik yangısal durumlarda, özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda PCT sekresyonunun, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi farklı sitokinler tarafından stimule edildiği, viral enfeksiyonlarda ise PCT prodüksiyonunun muhtemelen artan interferon gamma prodüksiyonu ile döndürüldüğü bildirilmektedir (Oberhoffer, 1999; Gilbert, 2011; Vijayan, 2017). Plazma PCT konsantrasyonu insanlarda bakteriyel enfeksiyon ve ilişkili SIRS veya sepsis durumları dışında operasyon sonrası, ağır travma, sıcak çarpması, yanık ve kardiyojenik şok kaynaklı SIRS ve MODS'da artmaktadır (Chiesa, 1998; Meisner ve ark, 2001; Rajkumari ve ark, 2013; Seoane ve ark, 2014). Buna karşın köpeklerde aseptik cerrahi travmanın (ovariohisterektomi)

serum PCT konsantrasyonu üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Gürbüz ve Ulutaş, 2017). İnsanlarda belirtilen bu durumlarda plazma PCT konsantrasyonundaki artış, bakterilerin yokluğunda da ortaya çıkan proinflamatuvar mediyatörlerle açıklanmakta ve bu açıklama da inflamasyonun kontrol altına alınması ile birlikte plazma PCT konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe dayandırılmaktadır (Meisner, 2002).

Bu çalışmada akut ishallerde köpeklerde ortanca PCT konsantrasyonu [53,58 (çeyrekler açıklığı: 41,89) pg/ml] sağlıklı kontrol grubuna [42,27 (çeyrekler açıklığı: 41,89) pg/ml] göre $p<0,01$ düzeyinde yüksek bulundu (Tablo 23). Bu bulgu, sepsisli köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunun, sağlıklı köpeklere göre yüksek olduğunu rapor eden önceki çalışmalarla uyumludur (Giunti ve ark, 2006; Kuzi ve ark, 2008; Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018b). Çalışmada akut ishallerde 50 köpekte plazma PCT konsantrasyonundaki bu artış öncelikle test uygulanan 46 hastadan 34'ünün (%74) CPV (+) olması ile açıklanabilir. Her ne kadar viral enfeksiyonlarda plazma PCT konsantrasyonundaki artış bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar yüksek olmasa da (Schuetz, 2011; Lee, 2013) CPV ile enfekte akut ishallerde köpeklerin yarısının SIRS (+) olması (Tablo 25), CPV veya CPV'ye eşlik eden sekonder bakteriyel bir enfeksiyonla ilişkilendirilebilir. Yeni bir çalışmada (Troia ve ark, 2018b) septik şoklu 11 köpekten 7'sinde CPV enfeksiyonu belirlenmiş ve bu hastalarda serum PCT konsantrasyonunda artış saptanmıştır. CPV enfeksiyonunun plazma PCT konsantrasyonunda artışa neden olması, canine parvoviral enteritislere ince bağırsaklardaki yoğun dejenerasyon sonucu mukoza bütünlüğünün bozulması bakteriyel ve toksinlerin sirkülasyona geçişi için uygun ortam oluşturması (Meunier ve ark, 1985; McCaw ve Hoskins, 2006; Dossin ve ark, 2011) ve buna bağlı olarak SIRS veya sepsis gelişmesi ile açıklanabilir. Nitekim CPV ile enfekte SIRS (+) akut ishallerde alt grubun plazma ortanca PCT konsantrasyonu (78,56 pg/ml), CPV ile enfekte SIRS (-) akut ishallerde alt grubun değerine (44,16 pg/ml) göre $p<0.001$ düzeyinde yüksek olduğu saptandı (Şekil 25). Diğer yandan PCT pozitif akut faz proteini olarak da tanımlanmaktadır (Giunti ve ark, 2006). Canine parvoviral enteritisli köpeklerde akut faz proteinlerinden CRP, haptoglobulin ve seruloplazminin önemli düzeylerde arttığı ve bu akut faz proteinleri ile enfeksiyonun şiddeti arasında anlamlı pozitif ilişkiler olduğu belirlenmiştir (Kocatürk ve ark, 2015). Canine parvovirus negatif bulunan 12 akut ishallerde köpekten 3'ü CDV (+) bulunurken test uygulanmayan 4 köpekte etiyoloji ortaya konulamadı. Bununla birlikte köpeklerde akut ishallerin ağırlıklı olarak enfeksiyöz olduğu (Tablo 1) ve test uygulanmayan 4 köpekten 2'sinin SIRS (+) olması (Tablo 20) bu köpeklerde de ishallerin enfeksiyöz kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

İnsanlarda plazma PCT konsantrasyonunun sepsis için doğruluğu, hastalığın şiddetine göre değişmekte, şiddetli sepsis ve septik şokta daha doğru tanımlara ulaşılmaktadır (Wacker ve ark, 2013). Sepsisli köpeklerde de plazma PCT konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubu köpeklerden anlamlı düzeyde yüksek olmakla birlikte, sepsisli bazı köpeklerde değerlerin sağlıklı kontrol grubu değerleri ile örtüştüğü vurgulanmaktadır (Troia ve ark, 2018b). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada, akut ishallerli köpeklerin ortanca PCT konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ($p < 0,01$) düzeyde yüksek olmakla birlikte (Tablo 23), akut ishallerli 28 köpeğin plazma PCT konsantrasyonunun sağlıklı köpeklerde belirlenen X_{min} - X_{max} değerler arasında yer aldığı görüldü. Bu da, köpeklerde şiddetli olmayan SIRS/sepsis durumlarının belirlenmesinin, yüksek plazma PCT konsantrasyonları ile seyreden şiddetli sepsis durumlarına göre daha zor olduğunu düşündürmektedir.

Köpeklerde SIRS kriterleri, insan hekimliğindeki kriterlerden uyarlanmış olup, kriterlerle SIRS pozitif bir köpekte SIRS varlığının doğru belirlenmesi (sensitivite) ve SIRS negatif bir köpeğin SIRS negatif olarak belirlenmesi (spesifite) kaynaklarda farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, Hauptman ve ark. (1997) tarafından sensitivitesi %97, spesifitesi %64 olarak bildirilen ve Silverstein (2015) tarafından da doğrulanan, diğer kriterlere göre sensitivitesi daha yüksek olan SIRS kriterleri kullanıldı (Tablo 7). Hastada 2 üzeri kriterin varlığında SIRS pozitif kabul edilir. Buna göre yapılan değerlendirmede akut ishallerli 50 köpektan 23'ü SIRS (+) olduğu belirlendi (Tablo 13). Hastanın sağladığı SIRS kriter sayısındaki artışla, sensitivite ve sistemik inflamasyonun doğru belirlenme olasılığının arttığı bildirilmektedir (Silverstein 2015). Bu çalışmada akut ishallerli SIRS (+) 23 köpeğin sahip oldukları SIRS kriterlerine plazma PCT konsantrasyonlarının karşılaştırmasında, 3 ve üzeri SIRS kriterine sahip grubun plazma PCT konsantrasyonunun beklenenin aksine diğer 2 gruptan düşük olması, kriterlerin SIRS dışında başka faktörlerden etkilenmesi ile açıklanabilir. Nitekim klinik muayene sırasında köpeklerin %78.5'inin korkuya ilişkin davranışlar sergiledikleri (Döring ve ark, 2009) ve bu durumun fizyolojik stres reaksiyonlarını şekillendirerek vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum frekansı, kan glikoz konsantrasyonu ve endokrin sistem gibi temel fizyolojik parametreleri etkileyebileceği rapor edilmektedir (Travain, 2015; Csoltova, 2017). Diğer yandan önceki çalışmalarla (Abedini ve ark, 2012; Magrini ve ark, 2014; Gürbüz ve Ulutaş, 2017) uyumlu olarak bu çalışmada WBC ile plazma PCT konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon ($r = .05$; $p = 0,671$) belirlenmedi ve bu bulgu her iki yangısal mediatörün yarılanma sürelerinin (WBC 6 saat; PCT 25-30 saat) farklı olmasına dayandırıldı. Ayrıca sistemik inflamasyona yol açan, travma gibi enfektif olmayan durumlar da vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum frekansı ve WBC'de artışa yol

açabilmektedir (Randels, 2013; Silverstein 2015). Bu nedenle SIRS'ın değerlendirilmesinde kriterler yanında, klinik tablo ve altta yatan inflamatuvar hastalığın süreci, spesifikitenin arttırılmasına yardımcı olmaktadır.

Sepsis; enfeksiyon varlığının bilindiği durumlarda vücutta şekillenen SIRS olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda olduğu gibi köpeklerde de sepsise bağlı mortalitenin yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (de Laforcade ve ark 2003; Burkitt ve ark, 2007; Kenney ve ark, 2010; Cortellini ve ark, 2015). Sepsisin tanısı için pıhtılaşma faktörleri, karaciğer ve böbrek enzimleri, oksijen satürasyonu, kan elektrolit dengesi ve serum CRP ile PCT gibi bazı spesifik inflamatuvar proteinler kullanılsa da kesin tanı kan kültürü ile konulmaktadır (Patel, 2016). Fakat kan kültürü sonuçlarının hızlı bir şekilde alınamıyor olmasının erken müdahalenin önemli olduğu septik hastalarda büyük dezavantaj oluşturması, daha hızlı sonuç veren biyobelirteçlerin önemini arttırmaktadır (Sager, 2017). Spesifitesi ve sensitivitesi %90'ın altında olmasına rağmen CRP ve PCT, klinik sepsiste en yaygın incelenen biyobelirteçler arasındadır (Kibe ve ark, 2011). Bununla birlikte pozitif akut faz proteinlerden CRP'nin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz her iki inflamasyon durumunda salgılanması (Au-Yong ve ark, 2007; Schmit ve Vincent, 2008), kinetik farklılığı (Şekil 9) ve düşük CRP konsantrasyonlarında sepsisin elimine edilemiyor olması (Chan ve ark, 2002), sepsis tanısında CRP'yi PCT'ye kıyasla daha az güvenilir hale getirmektedir. Bu çalışmada proje bütçesinin kısıtlılığı nedeniyle sepsis varlığına yönelik kan kültürü değerlendirmesi yapılmadı. Ancak akut ishali 50 köpeğin 23'ünün SIRS (+) olması ve 34 köpekte primer etioloji olarak CPV saptanması (Tablo 13), bu hastaların çoğunluğunda sepsis şüphesini doğurmaktadır. İnsan (Assicot, 1993; Schuetz, 2011; Lee, 2013), tay (Bonelli ve ark, 2015a), at (Bonelli ve ark, 2015b; Bonelli ve ark, 2017) ve buzağılarda (Bonelli ve ark, 2018) SIRS veya sepsis durumlarında plazma PCT konsantrasyonundaki artış, enfeksiyon durumlarında PCT'ye ait mRNA transkripsiyonundaki artışa (Kuzi ve ark, 2008) ve akut faz yanıt kapsamında sentezinin artmasına (Giunti ve ark, 2006) dayandırılmaktadır. Bu çalışmada da akut ishali SIRS (+) köpeklerde plazma PCT konsantrasyonundaki artış yukarıdaki belirtilen mekanizmalarla ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada, SIRS (-) köpeklerde sağlıklı kontrol grubuna göre önemli bir farklılık belirlenmemesi, buna karşın SIRS (+) ile SIRS (-) akut ishali alt gruplar arasındaki anlamlı farklılık (Tablo 23 ve Şekil 23) köpeklerde de SIRS tanı ve takibinde PCT ölçümünün kullanılabilirliğini göstermektedir.

Çalışma kapsamındaki akut ishali köpeklerin sağaltım uygulamaları yapılarak prognostik veri oluşturmaları açısından bu süreçteki takipleri sağlandı. Ölüm oranı SIRS (+)

köpeklerde (%56,5) SIRS (-) köpeklere göre (%33,3) yüksek olmakla birlikte (Tablo 26), ölen köpeklerin plazma ortanca PCT konsantrasyonunun (60,45 pg/ml) iyileşen köpeklerin ortanca değerinden (50,93 pg/ml) sayısal olarak yüksek olduğu, ancak iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 27). PCT'nin insanlarda (Rohini ve ark, 2013; Afsar ve Sener, 2015; Lui ve ark, 2016) ve buzağılarda (Bonelli ve ark, 2018) prognostik bir biyobelirteç olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada sadece ishallerli köpeklerin ele alınması ve standart sağıltım prosedürü olmaması ve plazma PCT ölçümlerinin tekrarlanmaması prognostik değerlendirme yapmayı güçleştirmektedir. Bu nedenle ileride yapılacak kapsamlı çalışmalarda köpeklerde plazma PCT'nin prognostik değeri ile ilgili daha net bilgiler ortaya konulabilecektir. İnsanlarda, plazma PCT konsantrasyonunun sağıltım sonrası düşmemesi, sepsiste mortalitenin önemli bir göstergesi olarak görülmektedir (Liu ve ark, 2015). Sepsisli köpeklerde de plazma PCT'nin anlık ölçümü yerine kinetiğinin değerlendirilmesinin, daha geçerli prognostik araç olabileceği rapor edilmektedir (Goggs ve ark, 2018; Troia ve ark, 2018b). Sepsis tanılı köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunun 24 saatte çıkış değerine göre önemli düzeyde azaldığı ve yüksek plazma PCT klirensi saptanmıştır (Troia ve ark, 2018b). Buna karşın ölüme sürüklenen köpeklerde PCT klirensinin düşük olması ile persiste artmış plazma PCT konsantrasyonu, olası sağıltım etkinsizliği/yetersizliğini, yeni enfeksiyonları veya persiste organ disfonksiyonlarını işaret edebilir.

Bu çalışmanın sonuçlarını bazı faktörler sınırlandırmaktadır. Akut ishallerli köpeklerin etiyojolojiye göre sınıflandırılması ve sepsis tanısı kapsamında kan kültürü ve diğer tanısal yöntemlere yer verilememesi, bu çalışmanın sonuçlarını sınırlandıran faktörlerdendir. Ayrıca bu çalışmada akut ishallerli köpeklerden kan örnekleri kliniğe getirildiğinde bir kez alındı. Prokalsitoninin sirkülasyondaki yarılanma süresi 25-30 olarak bildirilmektedir (Maruna ve ark, 2000, Nakamura ve ark, 2013). Plazma PCT ölçümü için kan örneklerinin bir kez alınmasına ilgili farklılıklar yanında, semptomların süre ve şiddetindeki değişkenlik, plazma PCT konsantrasyonlarını etkileyebilir. Diğer yandan bu çalışmada kullanılan ELISA metodu temeline dayalı PCT ölçümü, sadece bilimsel çalışma kapsamında ulaşılabilir. İnsanlarda hasta başında kullanılan hızlı plazma/serum PCT test kitleri henüz hayvanlar için geliştirilmemiş/uyarlanmamıştır. Bu durum da plazma PCT konsantrasyonunun veteriner hekimlikte rutin klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışma:

1. Akut ishalli köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunun arttığını,
2. Plazma PCT konsantrasyonunun akut ishalli SIRS (+) köpeklerde SIRS (-) köpeklere göre yüksek olduğunu,
3. Akut ishalli köpeklerde WBC ile plazma PCT arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını,
4. Plazma PCT konsantrasyonunun CPV ile enfekte SIRS (+) akut ishalli köpeklerde CPV ile enfekte SIRS (-) köpeklerden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koydu.

Köpeklerde plazma PCT konsantrasyonunun, SIRS/sepsis şiddetinin belirlenmesinde ve antibakteriyel sağaltımın planlamasındaki öneminin ortaya konması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Abedini M, Delpisheh A, Nikkhu B, Vahabi A, Afkhamzadeh A. Procalcitonin and white blood cell count (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and serum C-reactive protein (CRP) alterations in children with systemic inflammatory response syndrome before and after treatment. *African Journal of Biotechnology*, 2012, 11(49), 10989-10993.

Afsar I, Sener AG. Is procalcitonin a diagnostic and/or prognostic marker in sepsis?. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2015, 23(1), 3-6.

Aikawa N. Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1996, 97(9), 771-777.

Andonova M, Slavov E, Dzhelebov P, Urumova V, Dimitrova D, Lyutskanov M. Effects of feverfew (tanacetum parthenium) and antibiotic co-administration on blood neutrophil function and serum procalcitonin in dogs with experimental subcutaneous *Pseudomonas aeruginosa* infection. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 2017, 27(2).

Angeletti S. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections." *Apmis* 2015,123(9), 740-748.

Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2013, 69(9), 840-851.

Appel MJ, Cooper BJ, Greisen H, Scott F, Carmichael LE. Canine viral enteritis. I. Status report on corona-and parvo-like viral enteritides. *The Cornell Veterinarian* 1979, 69(3), 123-133.

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

Au-Yong A, Coats TC. Reactive protein and the diagnosis of intracranial infection. *Emergency Medicine Journal*, 2007, 24(3), 218-219.

Bagshaw C, Isdell AE, Thiruvaiyaru DS, Brisbin Jr IL, Sanchez S. Molecular detection of canine parvovirus in flies (Diptera) at open and closed canine facilities in the eastern United States. *Preventive Veterinary Medicine* 2014, 114(3-4), 276-284.

Baxter M, Morgan M. Streptococcal toxic shock syndrome caused by Group G streptococcus, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(1), 127.

Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider Jr RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(4), 1512-1525.

Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal Of Pharmacology*, 2010, 159(2), 253-264.

Beineke A, Baumgärtner W, Wohlsein P. Cross-species transmission of canine distemper virus—an update. *One Health*, 2015, 1, 49-59.

Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Wells JM. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 2014, 14(1), 189.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992; 101: 1644-1655.

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997, 112(1), 235-244.

Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clinics In Chest Medicine*, 1996 17(2), 175-181.

Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Boccardo A, Pravettoni D, Meylan M, Belloli AG, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *The Veterinary Journal*, 2018, 234, 61-65.

Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Jose-Cunilleras E, Corazza M, Tognetti R, Guidi G, Intorre L, Sgorbini M. Evaluation of plasma procalcitonin concentrations in healthy foals and foals affected by septic Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2015a, 35(8), 645-649.

Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Jose-Cunilleras E, Corazza M, Tognetti R, Guidi G, Intorre L, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy horses and horses affected by systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2015b, 29(6), 1689-1691.

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

Brkljačić M, Torti M, Pleadin J, Mrljak V, Šmit I, Kiš I, Matijatko V. The concentrations of the inflammatory markers the amino-terminal portion of C-type pronatriuretic peptide and procalcitonin in canine babesiosis caused by *Babesia canis*. *Veterinarski Arhiv*, 2014, 84(6), 575-589.

Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Medicine* 1998, 24, 888-892.

Burkitt JM, Haskins SC, Nelson RW, Kass PH. Relative adrenal insufficiency in dogs with sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007, 21(2), 226-231.

Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care* 2004, 8(4), R234.

Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2003, 35(9), 535-544.

Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clinical Chemistry*, 2002, 48(6), 877-883.

Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, Giusti MD, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clinical Infectious Diseases* 1998, 26(3), 664-672.

Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*, 2005; 135 (31/31): 451-460.

Clark IA. The advent of the cytokine storm, *Immunology and Cell Biology*, 2007, 85, 271–273

Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGF, Henze KG. Evidence for calcitonin—a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962, 70(5), 638-649.

Csoltova E, Martineau M, Boissy A, Gilbert C. Behavioral and physiological reactions in dogs to a veterinary examination: Owner-dog interactions improve canine well-being. *Physiology & Behavior*, 2017 177, 270-281.

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

De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE. Bench-to-bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2009, 3(5), 511-521.

de Laforcade AM. Systemic inflammatory response syndrome. In: Silverstein DC, Hopper K, eds. *Small Animal Emergency and Critical Care Medicine*. St. Louis, MO Saunders Elsevier; 2009, 46-49.

Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 2000, 31(4), 441-451.

Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*, 2014, 40(4), 463-475.

Dossin O, Rupassara SI, Weng HY, Williams DA, Garlick PJ, Schoeman JP. Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2011, 25(2), 215-221.

Döring D, Roscher A, Scheipl F, Küchenhoff H, Erhard MH. Fear-related behaviour of dogs in veterinary practice. *The Veterinary Journal*, 2009, 82(1), 38-43.

El-Menyar A, Al Thani H, Zarour A, Tuma M, AbdulRahman H, Parchani A, Peralta R, Latifi R. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): is it preventable or inevitable? *International Journal of Clinical Medicine* 2013, 3(07), 722.

Ercan N, Tuzcu N, Başbug O, Tuzcu M, Alim A. Diagnostic value of serum procalcitonin, neopterin, and gamma interferon in neonatal calves with septicemic colibacillosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2016, 28 (2), 180–183.

Faulds M, Meekings, T. Temperature management in critically ill patients. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2013, 13(3), 75-79.

Fecteau G, Smith PB, George LW. Septicemia and meningitis in newborn calf. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2009, 25, 195–208.

Fielding CL, Magdesian KG. Sepsis and septic shock in the equine neonate. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 2015, 31, 483–496.

Floras ANK, Holowaychuk MK, Hodgins DC, Marr HS, Birkenheuer A, Sharif S, Bersenas AM Bienzle D. Investigation of a commercial ELISA for the Detection of Canine procalcitonin. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 2014 28(2), 599-602.

Foca A, Quirino A, Pulicari MC, Rametti L, Matera G, Liberto MC. Anti-inflammatory effect of procalcitonin on in vitro LPS-stimulated human PBMC. *Critical Care* 2010, 14(2), 27.

Gilbert D. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clinical Infectious Disease*, 2011; 52(Suppl 4):S346–50.

Gilbert DN. Role of procalcitonin in the management of infected patients in the intensive care unit. *Infectious Disease Clinics*, 2017, 31(3), 435-453

Giunti M, Gentilini F Sanguinetti, V, Famigli P. SIRS increases circulating procalcitonin in dogs. *Shock*, 2006, 25(6), 73.

Goggs R, Milloway M, Troia R, Giunti M. Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. *Veterinary Record Open*, 2018, 5(1), e000255.

Greene CE, Appel MJ. Canine distemper. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat 3rd ed*, Greene CE (ed), St. Louis, MO: Saunders/Elsevier, 2006, 25-27.

Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, 124(1), 3-20.

Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Current Opinion in Critical Care* 2011, 17(2):153-9.

Gürbüz HO, Ulutaş PA. Procalcitonin is not a marker of sterile inflammation in dogs after ovariohysterectomy. *Acta Veterinaria*, 2017, 67(1),131-136.

Hackett TB. Hemorrhagic diarrhea. In: *The Veterinary ICU Book*. Wingfield WE, Raffe MR (eds), Jackson, Wyoming: Teton; 2002:763-770.

Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*, 1997, (5), 393-397.

Hayes G, Mathews K, Doig G, Kruth S, Boston S, Nykamp S, Poljak Z, Dewey C. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2010, 24(5), 1034-1047.

He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, 2015, 20(5), 9183-9213.

Heyland DK, Johnson AP, Reynolds, SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Critical Care Medicine*, 2011, 39(7), 1792-1799.

Heyman M. Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 2000, 19(2), 137S-146S.

Hoffman WD, Pollack M, Banks SM, Koev LA, Solomon MA, Danner RL, Elin RJ. Distinct functional activities in canine septic shock of monoclonal antibodies specific for the O polysaccharide and core regions of *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Journal of Infectious Diseases*, 1994, 169(3), 553-561.

Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Critical Care Medicine*, 2001, 29(1), 112-116.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2), 138-150.

Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2017, 25(8), 61-69.

Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine*, 2006, 34(10), 2596-2602.

Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis, *Laboratory Medicine*, 2010, 41, 3, 173-177.

Kampmeier TG, Rehberg S, Westphal M, Lange M. Vasopressin in sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiologica*, 2010, 76(10), 844-850.

Karlsson I, Hagman R, Guo Y, Humblot P, Wang L, Wernersson S. Pathogenic *Escherichia coli* and lipopolysaccharide enhance the expression of IL-8, CXCL5, and CXCL10 in canine endometrial stromal cells. *Theriogenology*, 2015, 84(1), 34-42.

Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, Ruokonen, E. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care*, 2010, 14(6), R205.

Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, deLaforcade-Buress AM, Berg JR, Silverstein DC, Montealegre CD, Jutkowitz LA, Adamantos S, Ovbey DH, Boysen SR, Shaw SP. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 2010, 236(1), 83-87.

Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(suppl_2), ii33-ii40.

Kilian E, Suchodolski JS, Hartmann K, Mueller RS, Wess G, Unterer S. Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. *PloS One*, 2018, 13(3), e0192198.

Kirby R. Pathophysiology of systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Proc IVECCS 2005*:725-730.

Kocaturk M, Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Tecles F, Eralp O, Yilmaz Z, Ceron JJ. Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 2015, 56(2), 119-124.

Kuzi S, Aroch I, Peleg K, Karnieli O, Klement E, Dank G. Canine procalcitonin messenger RNA expression. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2008, 20(5), 629-633.

Lam SW, Bauer SR, Duggal A. Procalcitonin-based algorithms to initiate or stop antibiotic therapy in critically ill patients: Is it time to rethink our strategy? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2016, 47(1), 20-27.

Lan NT, Yamaguchi R, Inomata A, Furuya Y, Uchida K, Sugano S, Tateyama S. Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. *Veterinary Microbiology*, 2006, 115(1-3), 32-42.

Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 173(3), 661-668.

Lawrence Y, Lidbury J, BVMS. Symptomatic management of primary acute gastroenteritis. *Today's Vet Practice*, 2015, 46-52.

Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean Journal Of Internal Medicine*, 2013, 28(3), 285.

Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Critical Care Medicine*, 2004, 32, 1715-1721.

Lisboa T, Salluh J, Povoia P. Do we need new trials of procalcitonin-guided antibiotic therapy?. *Critical Care*, 2018, 22(1), 17.

Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(6), e0129450.

Loots AK, Mitchell E, Dalton DL, Kotzé A, Venter EH. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of General Virology*, 2017, 98(3), 311-321.

Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(7), 436-445.

Magrini L, Gagliano G, Travaglino F, Vetrone F, Marino R, Cardelli P, Di Somma S. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2014, 52(10), 1465-1472.

Malik HS, Henikoff S. Phylogenomics of the nucleosome. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2003, 10(11), 882.

Marks SL, Kather EJ. Bacterial-associated diarrhea in the dog: A critical appraisal. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 2003, 33(5), 1029-1060.

Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research*, 2000;49:S57-61.

Matur E, Eraslan E, Çöteliöglü Ü. Biology of procalcitonin and its potential role in veterinary medicine. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, 2017, 1(1), 16-27.

McCaw D, Hoskins J. Canine viral enteritis. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2006, 63–73.

Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Materia Socio-Medica*, 2013, 25(4), 277.

Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2001, 15(3), 171-175.

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

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 1997, 35(8), 597-602.

Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*, 2002, 323(1-2), 17-29.

Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of Laboratory Medicine*, 2014, 34(4), 263-273.

Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, Slauson DO. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Veterinary Pathology*, 1985, 22(1), 60-71.

Mila H, Grellet A, Delebarre M, Mariani C, Feugier A, Chastant-Maillard S. Monitoring of the newborn dog and prediction of neonatal mortality. *Preventive Veterinary Medicine*, 2017, 143, 11-20.

Milcent K, Poulalhon C, Fellous CV, Petit F, Bouyer J, Gajdos V. Stability of procalcitonin at room temperature. *Clinical Laboratory*, 2014, 60(11), 1921-1924.

Mol JA, Kwant MM, Arnold IC, Hazewinkel HA. Elucidation of the sequence of canine (pro)-calcitonin. A molecular biological and protein chemical approach. *Regulatory Peptides*, 1991, 35(3), 189-195.

Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine*, 2000, 12(6), 762-764.

Moreno PS, Wagner J, Mansfield CS, Stevens M, Gilkerson JR, Kirkwood CD. Characterisation of the canine faecal virome in healthy dogs and dogs with acute diarrhoea using shotgun metagenomics. *PloS One*, 2017, 12(6), e0178433.

Morresey PR. Synthesis of proinflammatory mediators in endotoxemia. *Compendium Continuing Education Practice Veterinary*, 2001;23(9):829-852.

Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86: 396-404.

Münnich A, Küchenmeister U. Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: Cornerstones of practical approach. *Reproduction in Domestic Animals*, 2014, 49(s2), 64-74.

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

Nandi S, Kumar M. Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of Virology*, 2010, 21(1), 31-44.

Nind F. Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Gastroenterology, Elsevier Saunder, St. Louis, Missouri, 2011, 85-87

Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Medicine*, 1999, 25 (9), 1031.

Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Critical Care Medicine*, 1998, 26(6), 1001-1006.

Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Lemke JH. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *The Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180(5), 1584-1589.

Otto CM. Sepsis. In: Wingfield WE, Raffe MR, eds. *The Veterinary ICU Book*. Jackson, Wyoming: Teton; 2002:695-709.

Patel M. Utility of blood culture in sepsis diagnostics. *Journal of The Academy of Clinical Microbiologists*, 2016, 18(2), 74.

Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest Journal*, 1993, 103, 565-75.

Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2004, 14(3), 167-176.

Rajkumari N, Mathur P, Sharma S, Gupta B, Bhoi S, Misra MC. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study. *Journal of Laboratory Physicians*, 2013, 5(2), 100.

Randels A. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Internal Medicine*, 2013, 34(2), 1-7

Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Pathology*. 2007, 170(5), 1435-1444.

Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infectious Diseases*, 2016, 4(1), 249

Rice JE, Ihle SL. Effects of diet on fecal occult blood testing in healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 1994, 58(2), 134.

Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 2012, 73(3), 221-227.

Rieger M, Kochleus C, Teschner D, Rascher D, Barton AK, Geerlof A, Kremmer E, Schmid M, Hartmann A, Gehlen H. A new ELISA for the quantification of equine procalcitonin in plasma as potential inflammation biomarker in horses. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2014, 406(22), 5507-5512.

Riva M, Källberg E, Björk P, Hancz D, Vogl T, Roth J, Leanderson T. Induction of nuclear factor- κ B responses by the S100 A 9 protein is Toll-like receptor-4-dependent. *Immunology*, 2012 137(2), 172-182.

Rohini K, Bhat S, Srikumar PS, Kumar AM. Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin in Tuberculosis Patients. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 2013, 3(4), 2189-2196

Ruaux CG. Hemorrhagic gastroenteritis in dogs. In: Morgan RV, ED. *Small Animal Practice Client Handouts*. Elsevier/Saunders, Missouri, 2011, 153-158

Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 1999, 37(8), 789-797.

Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine*, 2017, 15(1), 15.

Salem NY. Canine Viral Diarrhea: Clinical, hematologic and biochemical alterations with particular reference to in-clinic rapid diagnosis. 2014

Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Current Opinion In Pharmacology*, 2009, 9(4), 447-453.

Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, Sellin, JH. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 29(1), 6-25.

Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*, 2008,36(3), 213-219.

Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*, 2007, 39(4), 383-390.

Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2010, 8(5), 575-587.

Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, Gaieski DF. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) study. *Critical Care Medicine*, 2017, 45(5), 781.

Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Müller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor® and VIDAS® automated immunoassays. *Clinical Biochemistry*, 2010, 43(3), 341-344.

Schulz BS, Strauch C, Mueller RS, Eichhorn W, Hartmann K. Comparison of the prevalence of enteric viruses in healthy dogs and those with acute haemorrhagic diarrhoea by electron microscopy. *Journal of Small Animal Practice*, 2008, 49(2), 84-88.

Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns*, 2014, 40(2), 223-229.

Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Annals of Gastroenterology: Quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2015, 28(3), 309.

Silverstein D. Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis Part 1. *Today's Veterinary Practice*, 2015, 5(1), 38-44.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Journal of American Medical Association*. 2016 Feb 23. 315 (8):801-10.

Spaulding AR, Lin YC, Merriman JA, Brosnahan AJ, Peterson ML, Schlievert PM. Immunity to *Staphylococcus aureus* secreted proteins protects rabbits from serious illnesses. *Vaccine*, 2012, 30(34), 5099-5109.

Spoto S, Valeriani E, Caputo D, Cella E, Fogolari M, Pesce E, Coppola R. The role of procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection after major abdominal surgery: Advantage from daily measurement. *Medicine*, 2018, 97(3), e9496.

Sriskandan S, Cohen J. Gram-positive sepsis: mechanisms and differences from gram-negative sepsis. *Infectious Disease Clinics*, 1999, 13(2), 397-412.

Stahl W, Matejovic M, Radermacher P. Inhibition of nitric oxide synthase during sepsis: revival because of isoform selectivity?. *Shock*, 2010, 34(3), 321-322.

Tattersall PM, Bergoin ME, Bloom KE, Brown RM, Linden N, Muzyczka CR, Parrish R, Tijssen P. *Parvoviridae*, p. 353-369. In C. M. Fauquet, M. A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, and L. A. Ball (ed.), *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Elsevier/Academic Press, London, United Kingdom. 2005

Travain E, Heinzl E, Bellucci D, Previde EP, Valsecchi P. Hot dogs: Thermography in the assessment of stress in dogs (*Canis familiaris*). In *Canine Science Forum*, 2014.

Triantafilou M, Triantafilou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends in Immunology*, 2002, 23(6), 301-304.

Troia R, Giunti M, Calipa S, Goggs R. Cell-Free DNA, High-Mobility Group Box-1, and procalcitonin concentrations in dogs with Gastric Dilatation–Volvulus Syndrome. *Frontiers in Veterinary Science*, 2018a, 5, 67.

Troia R, Giunti M, Goggs R. Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and outcome in dogs with sepsis. *BMC Veterinary Research*, 2018b, 14(1), 111.

Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 1999, 27(3), 498-504.

Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care*, 2017, 5(1), 51.

Volkman M, Steiner JM, Fosgate GT, Zentek J, Hartmann S, Kohn B. Chronic diarrhea in dogs—retrospective study in 136 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2017, 31(4), 1043-1055.

Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(5), 426-435.

Walker D, Beard PM, Sharp CP, Philbey AW. Canine distemper imported into the UK. *The Veterinary Record*, 2014, 175(17), 433.

Wan F, Lenardo MJ. The nuclear signaling of NF- κ B: current knowledge, new insights, and future perspectives. *Cell Research*, 2010, 20(1), 24.

Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clinics in Chest Medicine*, 2008, 29(4), 617-625.

Wei JX, Verity A, Garle M, Mahajan R, Wilson V. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *British Journal of Anaesthesia*, 2008, 100(5), 612-621.

Willard MD. Diarrhea. In Nelson RW, Couto CG. (eds): *Small Animal Internal Medicine*. St. Louis: Elsevier, 2014, 376-380

Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends In Molecular Medicine*, 2014, 20(4), 234-238.

Yilmaz Z, Ilcol YO, Ulus IH. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(3), 828-833

Yu L, Weize Y, Jie WEI. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iranian Journal of Public Health*, 2017, 46(11), 1535.

EKLER



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 27 Temmuz 2016

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2016 Yılı VI. Oturumu
Sayı : 64583101/2016/117
Proje Başlığı : Akut İshalli Köpeklerde Plazma Prokalsitonin Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi
Proje Yürütücüsü : Hüseyin VOYVODA
Proje Ekibi : Abdullah DÖZEN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:


İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması


Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

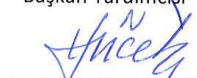
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.


Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan


Prof. Dr. Tuğkan DOST
Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Deniz COBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOÇA
Üye


Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye


Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Vet. Hek. Atıla M. UÇMAKLIOĞLU
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Dözen Abdullah
Uyruk : TC
Doğum yeri ve tarihi : Marmaris/Muğla 01.06.1992
Telefon : 05544698609
E-mail : abduhdozen@hotmail.co.uk
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece:	Kurum:	Mezuniyet yılı:
Lise	Halıcı Ahmet Urkay Anadolu Lisesi MUĞLA	2010
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi AYDIN	2015