T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞILIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL GELİŞEN ŞİDDETLİ SEPSİSLİ VE SEPTİK ŞOKLU BUZAĞILARDA SOL VENTRİKÜLER SİSTOLİK FONKSİYONLARIN VE BU FONKSİYONLARIN UYGULANAN TEDAVİYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİN EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ; LONGİTUDİNAL ÇALIŞMA

Amir NASERİ

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmail ŞEN

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞILIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL GELİŞEN ŞİDDETLİ SEPSİSLİ VE SEPTİK ŞOKLU BUZAĞILARDA SOL VENTRİKÜLER SİSTOLİK FONKSİYONLARIN VE BU FONKSİYONLARIN UYGULANAN TEDAVİYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİN EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ; LONGİTUDİNAL ÇALIŞMA

Amir NASERİ

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmail ŞEN

Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 114O759 proje numurası ile desteklenmiştir.

KONYA-2017

ÖNSÖZ

Şiddetli sepsis (ŞS) ve septik şok (SŞ) neonatal buzağılarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tedaviye rağmen ŞS ve SŞ'li buzağılarda ölüm oranının yüksek oluşunun pek çok sebebi vardır. Sepsiste gelişen miyokard disfonksiyon en komplike organ yetmezliklerindendir. Ayrıca sepsisli hastalarda yüksek morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi de kardiyovasküler yetersizlik ve bunun sonucunda gelişen global doku hipoksisidir. Global doku hipoksisi, kardiyovasküler yetersizliğe bağlı çok çeşitli mekanizmalardan kaynaklanır. İnsanlar üzerine yapılan çalışmalarda, SŞ'de sol ventrikülde intrinsik kontraktilite bozukluğu belirlenmiştir. Ekokardiyografi, septik kardiyomiyopatinin değerlendirilmesi ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında güvenilir bir araçtır. Sepsis/septik şokta gelişen sistolik disfonksiyon ve tedavinin belirlenmesinde preload (volüm), afterload (kan basıncı) ve kontraktilite (stroke volüm) başlıca değerlendirilmesi gereken fonksiyonlardır. ŞS ve SŞ olan insanlarda kardivasküler fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi beşeri hekimlikte oldukça yeni konu olmakla birlikte, veteriner hekimlikte doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılarda ilk kez çalışılmıştır. Veteriner sahada buzağılarda SŞ ile ilgili çalışmaların çoğu deneysel olarak gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalarda buzağılarda ekokardiyografik değerlendirmeler yapılmamıştır. Doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılar üzerinde çalışmalar oldukça yetersiz olmakla birlikte, sol ventriküler sistolik fonksiyon bozukluklarının ekokardiyografik değerlendirilmesi ve uygulanan tedaviye bağlı değişimleri üzerine çalışmaya rastlanılmamıştır.

ŞS ve SŞ tedaviye rağmen hem beşeri hem de veteriner hekimlikte hala ciddi problemdir. İnsanlarda mortalite oranı %50'nin üzerindedir. Klinisyenlerin ŞS ve SŞ'li hastaları tedavi etmek için fazla sayıda tedavi opsiyonları da bulunmamaktadır. SŞ'li hastaların tedavisinde genel yaklaşım ise oksijen tedavisi, antibiyotik tedavisi, sıvı volümünün sağlanması, vazopresör ve pozitif inotroplardır. SŞ'li hastalarda erken müdahale tedavideki başarıda önemli olmasına rağmen, uygun tedavi protokolü oluşturulması ve uygulanan tedavi protokolüne karşı oluşturan kardiyak hemodinami oldukça önemlidir. Ayrıca SŞ gibi kritik hastaların değerlendirilmesinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri de yapılan tedavilerin yeterli olup olmadığı kararının verilmesidir. Bu zorluğun nedeni hastalığa bağlı olarak hayvanın sıvı dengesinde ve kardiyovasküler fonksiyonundaki dinamik değişimlerdir. Bu nedenle

ŞS ve SŞ'li buzağıların rasyonel değerlendirilmesi ve uygun tedavi protokolünün oluşturulması gerekmektedir.

Bu araştırmada ŞS ve SŞ olan buzağılarda medikal canlandırma (sıvı tedavisi, vazopresörler, pozitif inotroplar ve antibiyotik) süresince klinik ve laboratuvar parametrelerdeki değişimlerin belirlenmesinin yanında, ekokardiyografi ile de periyodik aralıklarla sol ventrikül sistolik parametrelerdeki değişiklikler de belirlendi.

Doktora eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden yararlandığım başta danışmanım Prof. Dr. İsmail ŞEN olmak üzere S.Ü. Veteriner Fakültesi İç hastalıkları A.B.D öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kürşad TURGUT, Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU, Prof. Dr. Mahmut OK, Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ'e, Prof Dr. Mehmet MADEN'e ve Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ' e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez projemin gerek yazımında gerek uygulamalarında emeği geçen Prof. Dr. Enver YAZAR'a, Prof. Dr. Muammer ELMAS'a, Yard. Doç. Dr. Ramazan YILDIZ' a, İç Hastalıkları A.B.D Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, Araştırma Görevlisi Enes AKYÜZ'e ve Veteriner Tekniker Metin YILDIZ' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugüne kadar her zaman yanımda olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve tez çalışmalarında yardımcı olan intörn öğrencilerimizden Serdar BULUT'a ve Halil GÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR vii
1. GİRİŞ 1
1.1 Prevalans 2
1.2 Terminoloji 3
1.2.1 SIRS 3
1.2.2 Sepsis 3
1.2.3 Şiddetli Sepsis 3
1.2.4 Septik Şok 3
1.2.5 Çoklu Organ Disfonksiyonu 4
1.3 Sepsisin Fizyopatolojisi 5
1.4 Şoka Yaklaşım 6
1.5 Sepsisin Klinik Semptomları 7
1.6 Sepsiste Kardiyovasküler Değişiklikler 8
1.7 Sepsiste EKO 11
1.7.1 İki Boyutlu Ekokrdiografi ile Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi 11
1.8 Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi 12
1.9 Sepsiste EKG 15
1.10 Kardiyak Biyomarkerlar 15
1.10.1 Kardiyak Troponinler 16
1.10.2 Kreatin Kinaz-MB 17
1.11 Yaygın Damariçi Pıhtılaşma (DIC) 17
1.12 Tedavi Yaklaşımı 18
1.12.1 Antibiyotik Tedavisi 19
1.12.2 Oksijen Taşıma Kapasitesini Artırma 19
1.12.3 Sıvı Tedavisi 19
1.12.4 Vazoaktif Ajanlar 21
1.12.5 İnotropik Tedavi 22
1.13 Hipotez 22
1.14 Amaç 23
2. GEREÇ VE YÖNTEM 25
2.1 Çalışma Dizaynı 25
2.1.1 Kontrol Grubu 25

2.1.2 Kontrol Grubuna Kabul Kriterleri 25
2.1.3 Deneme Grubu 25
2.1.4 Deneme Grubuna Kabul Kriterleri 26
2.2 Klinik ve Kardiyolojik Muayene 27
2.2.1 Tansiyon (SBP, MAP) 27
2.2.2 EKG 28
2.2.3 Ekokardiyografik Prosedür 28
2.2.4 Monitörizasyon 29
2.3 Hematolojik ve Biyokimyasal Analizler 29
2.3.1 Hemogram 30
2.3.2 Kan Gazları Analizleri 30
2.3.3 Koagülasyon Profili 30
2.3.4 Biyokimyasal Analizler 30
2.4 Tedavi Protokolü 30
2.4.1 Deneme Grubu Buzağılar İçin Tedavi Basamakları 31
2.5 İstatistiksel Analiz 32
3. BULGULAR 33
3.1 Klinik Muayene Bulguları 33
3.2 Kardiyolojik Muayene Bulguları 38
3.2.1 EKG 38
3.2.2 Sistolik Fonksiyon Parametreleri 42
3.3 Hematolojik Bulgular 47
3.4 Kan Gazları Bulguları 49
3.5 Biyokimyasal Analiz Bulguları 50
3.6 Koagülasyon Profili 52
3.7 Kardiyak Biyomarkerlar 54
3.8 Bivariate Analizler 55
3.9 Tedavi Sonuçları 59
4. TARTIŞMA 60
4.1 Klinik Sepsis 60
4.2 Kan Basıncı (BP) ve Sentral Venöz Oksijen Saturasyonu ($Scvo_2$) 60
4.3 Sepsiste EKO 61
4.4 Septik Kardiya 61
4.5 Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi 62

4.6 Sistolik ve Diyastolik Volüm İndeksleri 65
4.7 Kardiyak Output/Kardiyak İndeks 66
4.8 Kalp Frekansı (HR) 67
4.9 Mitral M-mod E Noktası Septal Seperasyonu 68
4.10 Sistolik Zaman Aralıkları/M-mod Değerlendirme ve Aortik Spektral Doppler Akım Profilleri/Kontraktilite 68
4.11 Sepsiste EKG 69
4.12 Kardiyak Biyomarkerlar 70
4.13 Sepsiste DIC 71
4.14 Kardiyak Tema 72
4.15 Mortalite Oranı 75
4.16 Prognoz 76
4.17 Anatema 76
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 77
6. KAYNAKLAR 80
7. EKLER 90
8. ÖZGEÇMİŞ 91

SİMGELER VE KISALTMALAR

2-D: İki boyutlu

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APTT: Aktive parsiyel anti protrombin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

BE: Baz açığı

BUN: Kan üre nitrojen

CD14: Cluster of differentiation 14

CI: Kardiyak indeksi

CK-MB: Kreatin kinaz-MB

CO_2: Karbondioksit

cTn: Kardiyak troponin

CVP: Sentral venöz basıncı

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EPSS: E noktası septal ayrılma

Fl: Femtolitre

GGT: Gama glutamil transferaz

HCO3: Bikarbonat

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

HR: Kalp frekansı

IgG: İmunglobulin G

IL: İnterlöykin

IM: İntramusküler

IU: İnternasiyonel ünite

IV: İntravenöz

K: Potasyum

KDZ: Kapiller tekrar dolum zamanı

K-EDTA : Potasyum-Ethylenediaminetetraacetic acid

LBP: Lipopolisakkarit bağlayan protein

LDH: Laktat dehidrogenaz

LPS: Lipopolisakkarit

LV: Sol ventrikül

LVEDV-I: Sol ventrikülün diyastol sonu hacim indeksi

LVEF: Sol ventrikülün ejeksiyon fraksyonu

LVESV-I: Sol ventrikülün sistol sonu hacim indeksi

LVET/PEP: Sol ventrikülün ejeksiyon zamanı/ejeksiyon zamanı öncesi periyodu

LVSD: Sol ventrikülün sistolik disfonksiyonu

LVSV: Sol ventrikülün strok volümü

MAP: Ortalama arter basıncı

MCH: Ortalama hemoglobin

MCHC: Bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Na: Sodyum

NaCl: Sodyum klörür

$NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat

O_2 sat: Oksijen saturasyonu

Pg: Pikogram

PT: Protrombin zamanı

PCO_2: Parsiyal venöz karbondioksit basıncı

PO_2: Parsiyal venöz oksijen basıncı

RBC: Eritrosit sayısı

Rpm: Dakikada devir miktarı

SBP: Sistolik kan basıncı

SIRS: Sistemik yangı yanıt sendrom

SpO_2: Oksijen saturasyonu

SŞ: Septik şok

STI: Aortik kapak sistolik zaman intervalleri

SVR: Sistemik vasküler rezistansı

ŞS: Şiddetli sepsis

TNF: Tümör nekroz faktörü

TP: Total protein

WBC: Lökosit sayısı

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞILIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doğal gelişen şiddetli sepsisli ve septik şoklu buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonların ve bu fonksiyonların uygulanan tedaviye bağlı değişimlerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi; longitudinal çalışma

AMİR NASERİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ/ KONYA-2017

Bu araştırmada doğal gelişen şiddetli sepsis ve şeptik şoklu buzağılarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında değişmeler zaman içerisinde ekokardiyografi ile takip edilmiştir. Hem insan hem de veteriner hekimliğinde şiddetli sepsis ve septik şok yüksek ölüm oranı ile seyreder. Günümüzde doğal gelişen şiddetli sepsis ve şeptik şoklu buzağıların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmada 0-4 haftalık, hipotansif ve SIRS semptomlarını gösteren 20 buzağı (deneme) ve klinik ve laboratuar sonuçları doğrultusunda sağlıklı olduğuna karar verilen 10 buzağı (kontrol) olmak üzere toplam 30 buzağı kullanıldı. Tüm buzağılara rasyonel bir şekilde okijen uygulaması ve sıvı tedavisi yapıldı. Buzağıların klinik, laboratuar ve ekokardiyografik muayeneleri tedavi öncesi 0. saatte ve daha sonra 6., 24., 48. ve 72. saatlerde yapıldı. Çalışmaya toplamda 18 adet şiddetli sepsisli ve 2 adet septik şoklu buzağı dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hayvanların sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Hasta buzağıların EDVI, EF, CI ve HR değerleri göz önünde bulundurarak, çalışmanın 0. saatinde deneme grubunda 7 buzağıda hiperdinami, 1 buzağıda hipodinami ve 12 buzağıda normodinami belirlendi. Çalışmanın 72. saatinde her 12 buzağıda EDVI düşük ama 7 buzağıda CI normal sınırlardaydı. cTnT ve CKMB deneme grubu buzağılarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Koagülasyon profili değerlendirildiğinde hiperkoagülasyon ve bir kısmında hem hiperkoagülasyon hem de hiperfibrinolizis tespit edildi. Deneme grubu buzağıların EDVI'si kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulunması şiddetli dehidrasyon, vazopleji veya diyastolik disfonksiyonların oluştuğuna işaret etmektedir. Gelişen çoklu organ disfonksiyonu sonucu, hasta buzağıların %95 öldü.

Sonuş olarak EDVI'nin artış göstermemesi ve hipodinamik fazın gelişmesi şiddetli sepsis ve septik şoklu hipotansif buzağılarda kötü prognoz göstergesi olduğu kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Ekokardiyografi, buzağı, şiddetli sepsis, cardiac troponin, koagülasyon yetmezliği

SUMMARY

T.C.

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Echocardiographic assesment of left ventriculer systolic function in calves with naturally occurring severe sepsis and septic shock and changes in these functions related to applied treatment; longitudinal study

AMIR NASERI

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE (VET)

PHD THESIS/ KONYA-2017

The aim of the study was evaluated the changes in left ventricular systolic function by echocardiography in calves with naturally severe sepsis and septic shock. Severe sepsis and septic shock that cause high mortality rate are commonly seen in both human and veterinary medicine. Until now, unfortunately, there is no longitudinal clinical research concerning with treatment of calves with naturally occurring severe sepsis and septic shock.

Twenty hypotensive calves, 0-4 weeks old, with complete laboratory and clinical data necessary for systemic inflammatory response syndrome (experimental group), and 10 healthy calves, 0-4 weeks old (control group) were used as materials. All experimental group calves rationally received oxygen and fluid therapy. Clinical, laboratory and echocardiographic examinations done in 0.houre before treatment and 6.,24., 48. and 72 hours after admission. In experimental group, SBP and MAP were low($p<0.001$). according to EDVI, EF, CI and HR of experimental group calves, 7, 1 and 12 calves were in hyperdynamic, hypodynamic and normodynamic states, respectively. After 72 hours treatment and monitoring, every survived 12 calves had low EDVI whereas 7 calves had CI near the normal ranges. In experimental group, ctnT and CKMB were upper the normal ranges. Evaluation of coagulation parameters showed that, in most septic calves, hypercoagulatıon state and in small part of calves hypercoagulation with hyperfibrinolysis state of DIC maybe formed. During the stady period, EDVI was lower in experimental group than control group. it shows that severe dehydration, low systemic vascular resistance and diastolic dysfunction may have pivotal roal in filling condition of the heart of septic calves. Because of multi organ dysfunction, 95% of calves died during the study period.

In conclusion, no increase in EDVI and development of hypodynamic state can be considered as signs of poor prognosis in hyopnensive severe sepsis and septic shock calves.

Key words: Echocardiography, calf, svere sepsis, cardiac troponin, coagulopathy

1. GİRİŞ

Şiddetli sepsis (ŞS) ve septik şok (SŞ) hem insan hem de veteriner hekimliğinde mortalitenin en önemli sebepleri arasındadır. Yeni doğan buzağılar, ŞS ve SŞ gelişimi için büyük risk altındadır. Çünkü buzağıların enfeksiyonlardan korunması kolostral antikorlara bağlıdır. Buzağılar kontamine çevrede doğdukları zaman normal bağırsak florası oluşmadan virulent patojenler çoğalarak enfeksiyonun gelişmesine neden olurlar. Solunum yolu (inhalasyon), uterus, göbek kordonu ve kontamine kolostrum (sindirim) buzağılar için önemli enfeksiyon giriş yollarıdır (Constable 2007).

Beşeri hekimlikte güçlü antibiyotikler ve gelişmiş yoğun bakım ünitelerine rağmen, ŞS ve SŞ'ye bağlı ölüm oranı oldukça yüksektir. Sepsisli hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli nedenlerden birisi kardiyovasküler yetersizlik ve bunun sonuçunda gelişen yaygın doku hipoksisidir. Global doku hipoksisi, kardiyovasküler yetersizliğe bağlı çok çeşitli mekanizmalardan kaynaklanır (Worthley 2000). Ekokardiyografi, kardiyovasküler sistem hastalıklarının teşhis ve tedavilerinin yönlendirilmesinde, kalbin fonksiyonel ve morfolojik değerlendirilmesinde en üstün diagnostik aygıt olmasının yanı sıra, veteriner hekimlikte oldukça yeni bir hemodinamik araçtır. İki boyutlu (2D), M-mod ve Doppler ekokardiyografi ile kalp hemodinamisinin değerlendirilmesindeki bilgi ve tecrübe arttıkça, kardiyovasküler hastalıkların tanısında ekokardiyografinin önemi artmıştır (Body and Walley 2009). İnsan, pet ve at hekimliğinde yaygın kullanılan bu aygıt, buzağılarda kardiyovasküler hastalıkların tanısında da oldukça faydalı olduğu bu araştırmayla ortaya konmuştur. Beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte de ŞS ve SŞ vakalarında antibiyotik, sıvı tedavisi, vazopresör ve pozitif inotrop uygulamalarına rağmen ölümler çok yüksek düzeydedir. Veteriner sahada SŞ ile ilgili çalışmaların çoğu farklı hayvan türlerinde olmak üzere deneysel planlanmıştır (Natanson ve ark 1989, Constable 1999). Ancak doğal gelişen ŞS ve SŞ olan buzağılar üzerinde çalışmalar oldukça sınırlıdır. Doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılarda kardiyovasküler yetmezlik, özellikle de sol ventriküler sistolik fonksiyonlardaki değişimler ve uygulanan tedaviye bağlı olarak sistolik fonksiyonların nasıl etkilendiğine dair literatür bilgiye rastlanılmamıştır. Ayrıca beşeri hekimliğinde SŞ'de pozitif net sıvı dengesinin akut akciğer hasarı (ALI), abdominal kompartmant sendromu, koagülopati ve serebral ödeme yol açabileceği ve

bunların mortalite riskini artırdığı belirlenmiştir (Rivers 2001). Fakat veteriner hekimlikte özellikle ŞS ve SŞ'li buzağılarda pozitif net sıvı balansının (aşırı sıvı yüklemesi) oluşturduğu yan etkilerle ilgili bir çalışmaya da rastlanılmamıştır.

Neonatal dönemde gelişen sepsisler genellikle yüksek mortalite ile seyretmektedir. Buzağılarda *E. coli* ve *Salmonella* spp. ile karakterize sepsis olguları iki haftalıktan küçük buzağılarda daha yaygın görülmektedir (Constable 2007). Sepsis, patojen mikroorganizma, konakçının bağışıklık sistemi, yangı ve koagulasyon sisteminin cevabı arasındaki kompleks etkileşimlerin sonucudur. Sepsis riskini artıran en önemli faktör buzağılarda kolostral immunglobulinlerin yetersizliğidir. İmmun sistemin zayıf olması buzağılarda gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisin görülmesine neden olabilir (Aldridge ve ark 1993, Constable 2007). Çünkü buzağıların enfeksiyonlardan tamamen korunması kolostral antikorlara ve hücrelere bağlıdır. Buzağıların pasif antikor ile korunması için yeterli kolostrum alması gerekir. Ayrıca, buzağılar normal erişkin sığırlar gibi bağırsak florasına sahip değildir. Buzağılar kontamine çevrede doğdukları zaman normal bağırsak florası oluşmadan virulent patojenler çoğalarak enfeksiyonun (endotoksemi, sepsis/septik şok) gelişmesine neden olurlar. Sepsisin şiddeti organ disfonksiyonları ve hemodinamik uyuma göre sınıflandırılır (Hotchkiss ve Karl 2003, Russel 2006, Olivo ve ark 2006).

1.1 Prevalans

İnsan hekimliğinde güçlü antibiyotikler ve gelişmiş yoğun bakım ünitelerine rağmen, ŞS ve SŞ'de ölüm oranı oldukça yüksektir (Raghavan ve Marik 2006). SŞ'den Amerika'da her yıl yaklaşık 200.000, Avrupa'da ise 150.000'den fazla insan ölmektedir (Angus ve Wax 2001). Türkiyede ise heryıl 50.000'den fazla hastada sepsis geliştiği düşünülmekte ve ölüm oranı %16-60 arasında seyretmektedir (Baykal ve ark 2001). Veteriner hekimlikte kedilerde sepsis görülme oranının %1-5 olduğu ve tedaviye alınan kedilerde hayatta kalma oranının %10-25, köpeklerde sepsis görülme oranının %6-10 ve hayatta kalma oranının %25-50 olduğu belirtilmiştir. Taylarda ise %45-55 oranında ölüm olduğu belirlenmiştir (Sanchez 2005, Otto 2007). Buzağılara ait ŞS ve SŞ'ye bağlı ölüm oranları ile ilgili veriler bulunmamaktadır. Fakat neonatal buzağılarda ŞS ve SŞ genellikle yüksek mortalite ile seyretmekte ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu kabul edilmektedir.

1.2 Terminoloji

Sepsisin klinik görünümü bakteriyel enfeksiyonunu takiben canlının verdiği cevap sonucunda gelişir. Travma, hemorajik şok gibi olgularda yaygın doku hasarına bağlı salgılanmış olan yangısal mediatörleri de benzer klinik tabloya yol açabilir. Sepsis ve doku hasarına bağlı görünen bu benzersiz özelliklerin ortaya konulması, sistemik yangısal cevap sendromu (SIRS) teriminin gelişmesine yol açmıştır (Adams-Chapman ve Barbara 2001).

1.2.1 SIRS

SIRS, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin birlikte görülmesiyle belirlenir; hipertermi/hipotermi, taşikardi/taşipne veya arteriyel parsiyal karbon dioksit basınç (pCO2) artışı (≥32 mmHg ve üzeri), lökopeni/lökositoz veya bant nötrofil artışının (≥%10) olması (Levy ve ark 2003, Dellinger ve ark 2013).

1.2.2 Sepsis

Sepsis, bir enfeksiyon veya şüphesi ile birlikte sistemik yangısal cevap sendromu (SIRS) olarak isimlendirilen bir sistemik yanıttır (Fecteau ve ark 2009, Çitil ve Gökçe 2013).

1.2.3 Şiddetli Sepsis

Sepsise ilave olarak en az bir organ yetmezliğinin şekillenmesi olarak tanımlanır. Organ yetmezliği akut akciğer hasarı, pıhtılaşma anormallikleri, trombositopeni, mental durum değişimleri, karaciğer, böbrek ve/veya kardiyak yetmezliğin yanı sıra hipoperfüzyona bağlı laktik asidozis şeklinde tarif edilebilir (Levy ve ark 2003, Dellinger ve ark 2013).

1.2.4 Septik Şok

ŞS'li hastalarda uygulanan yeterli sıvı tedavisinden sonra sepsise bağlı hipotansiyonun (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve/veya ortalama kan basıncı <65 mmHg) bir saatten daha fazla devam etmesi halidir (Levy ve ark 2003, Vincent ve Abraham 2006, Nguyen ve ark 2006, Fecteau ve ark 2009, Çitil ve Gökçe 2013).

Şok, hayatı tehdit eden akut dolaşım yetmezliği ve yetersiz hücre oksijen kullanımı ile tanımlanmaktadır. Bu durumda kan dolaşımı hücrelerin oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve hücre disfonksiyonuna yol açar. Hücre disoksisi sonucunda, sunulan ve tüketilen oksijen arasındaki dengenin bozulması ile laktat düzeyindeki artışa neden olabilir (Cecconi ve ark 2014).

1.2.5 Çoklu Organ Yetmezliği (MODS)

Çoklu organ yetmezliği (MODS) insanlarda, daha çok ŞS veya SŞ'nin neticesinde görülebileceği gibi travma, neoplazi veya sistemik yangısal cevap sendromu gibi vakalarda da gelişebilir (deMontmollin ve Annane 2011). Köpeklerde travmaya bağlı gelişen MODS'un insidensı %4 iken, sepsiste yaklaşık %50'dir. Her iki durumda da MODS'un gelişmesi kötü sonuçla ilişkilidir (Shapiro ve ark 2008, Shapiro ve ark 2010). MODS'un gelişmesi için bir kaç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar: 1) Hücre veya doku hipoksisi, 2) Doku apoptozisin uyarılması, 3) Gastrointestinal sistemden mikroorganizmaların veya bileşiklerinin translokasyonu, 4) Bağışıklık sisteminin düzensizliği ve 5) Mitokondriyal disfonksiyon (Osterbur ve ark 2014). Muhtemelen MODS'un gelişme nedeni oksijen sunumu ve kullanımında azalma, hücresel metabolizmasında değişmeler ve doku hipoksisine yol açan kardiyovasküler disfonksiyondur. Doku hipoksisi metabolik asidozis ve oksijen oranındaki azalmayla ortaya çıkmaktadır (Evans ve Smithies 1999). Pulmoner disfonksiyon, pulmoner damarların permabilitesindeki artış, mikrotrombozların gelişmesi, pulmoner epitel hasarı, pulmoner ödem ve sürfaktan üretimindeki azalmaya bağlı olan gelişen inatçı hipoksemi tablosudur (Ware ve Matthay 2000). Renal disfonksiyon, azotemi ve oliguri gelişmesiyle belirlenir. Akut renal yetmezliği hipotansiyon gelişmesiyle beraber mikrovasküler alternasyondan kaynaklanan renal kan akımının bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Evans ve Smithies 1999). Gastrointestinal disfonksiyon primer olarak ileus tablosuyla ortaya çıkar ama gastrointestinal mukozasının normal bariyer fonksiyonundaki kayıplar da görülebilmektedir. Ayrıca mukuzal bariyerdeki kayıplar bakteriyel translokasyon veya endotoksinin emilmesiyle beraber MODS'un patogenezine de katkı sağlamaktadır (Rombeau ve Takala 1997). Hepatik disfonksiyon, hiperbilirubinemi gelişmesi yanısıra bazı vakalarda serumdaki hepatik enzimlerin (sorbitol dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz) artışıyla belirtilmektedir. Hepatik disfonksiyon hipoperfüzyon durumlarında ortaya çıkar çünkü özellikle bu organın

yüksek metabolik ihtiyacı nedeniyle sistemik mediatörlerin etkisi veya gastrointestinal sistemin uyarısında hepatik kupffer hücreleri tarafından yangısal mediatörleri salgılanır ve bu durumda karaciğerin metabolik ihtiyacını arttırabilir (Jarrar ve ark 1999). Sıklıkla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, depresiyon ile karakterize olabilir. Ancak nöronlarda gelişen aşırı hasar nedeniyle, septik ensefalopati tablosuda değelişebilmektedir (Papadopoulos ve ark 2000). Tüketim koagülopatisinin gelişimi (disseminated intravascular coagulation) organ yetmezliğine yol açan bir patofizyolojik durumdan ziyade, MODS'un bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (McKenzie ve Furr 2001).

1.3 Sepsisin Fizyopatolojisi

Sepsisin fizyopatolojisi karmaşık ve çok faktöre bağlıdır. Enfeksiyon hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar süreci tetikler. Bunun sonucunda hem vücut dış etkenlerden arındırılır hem de doku hasarı ve organ yetmezliği gelişebilir (Angus ve van der Poll 2013, Russell 2006). Genel bakışta proinflamatuvar süreç enfeksiyöz ajan tarafından tetiklenir ve patojenin eliminasyonuna eşlik eder, ancak antiinflamatuvar süreç dokuların iyileşmesi için konak tarafından aktif hale gelir. Bu mekanizmaların dengesiz olması, vücutta aşırı doku hasarına (proinflamatuvar) veya imunosupresyona ve sekonder enfeksiyonlara (antiinflamatuvar) predispoze haline gelmeye neden olabilmektedir. Bu olaylara organın tepkisi konakçının (morbidite ve imunosupresyon) ve patojenin (virülans ve organizma miktarı) özelliklerine bağlıdır (Angus ve van der Poll 2013). Koagülasyon bozuklukları, intravasküler koagülasyon ve fibrinolizis gibi endotel disfonksiyonu, mikrovasküler tromboz ve doku oksijenizasyonunda azalmayla sonuçlanır. Bu bozulma, sistemik vazodilatasyon ve hipotansyon ile kombine olunca doku hipoperfüzyonu ve oksijenizasyonunda azalmaya neden olmaktadır ve bu durum oksidatif stresine bağlı mitokondride oksijen kullanma kapasitesinde azalmayla kombine bir vaziyete gelebilir. Tüm bu olaylar doku hasarına neden olmakta ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır (Angus ve Van Der Poll 2013, Russell 2006). Ayrıca son zamanlarda moleküler bazda yapılan çalışmalarda LPS'nin verilmesi lipid metabolizmasının, proteinlerin bağlanmasının ve taşınmasının, hücre adesyonunu, venöz trombozun, kalp kontraksiyonunun ve kan koagülasyonundaki değişimlerin daha iyi açıklanmasını sağlamıştır (Yilmaz ve ark 2016).

1.4 Şoka Yaklaşım

Şok, akut dolaşım yetmezliğinin klinik belitrilerine neden olan 4 farklı mekanizmadan oluşur (Weil ve Henning 1979). Birinci mekanizma dolaşımdaki hacmin azalma sonucu venöz geri dönüşümündeki azalmadır (iç veya dış sıvı kayıpları). İkincisi kalbin kontraksiyon gücünde azalma (işemi, enfarktus, miyopati, miyokarditits) veya ciddi aritmilerdir (ventriküler taşikardi veya ileri derece AV blokları gibi). Üçüncü mekanizma ise pulmoner embolizm, pnömotoraks veya kardiyak tamponad sonucu gelişen obstrüksyondur. Dördüncü neden ise vasküler tonusun kaybına bağlı dengesiz doku perfüzyonudur (sepsis, anafilaksi veya omurga hasarı sonucu) (Vincent ve DeBacker 2013). Akut dolaşım yetmezliğinin teşhisi için klinik, hemodinamik ve biyokimya bulgularını birlikte değerlendirmek akılcı bir yaklaşımdır. Tipik olarak şokun klinik belirtileri arteriyel hipotansiyon (her zaman olmayabilir) ile birlikte doku perfüzyonundaki değişimlerini baz alarak, vücudun üç penceresinden takip edilebilir: Perifer (soğuk, nemli, siyanötik, solgun veya renksiz cilt), renal (idrar çıkışı<0.5 ml/kg/saat) ve nörolojik pencerelerdir (dış etkenlere tepki göstermemesi, depresiyon ve koma) (Vincent ve ark 2012). Kan basıncının düşük olması şokun teşhisi için önemlidir. Çünkü bazen doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu önemli derecede azalmış olsa da, kompenzatif mekanizmalar vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncını koruyabilir (Soller ve ark 2008, VanGenderen ve ark 2013).

ŞS ve SŞ'li hastaların sadece %50'sinde bakteriyemi tespit edilebilmektedir (Nguyen ve ark 2006). Endotoksinler direkt veya indirekt olarak venöz kan geri dönüşünde azalmaya (düşük preload), miyokardiyal depresyona, sistemik vasküler rezistansta azalmaya ve kardiyak outputta normal/azalmaya yol açar. Sempatik sitimülasyon (kateşolaminlerin ve vazopressinlerin salınması) ve renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonu telafi edici vazokontraksiyona neden olarak kalp atım sayısında, miyokardiyal kontraksiyonda ve venöz kan geri dönüşünde artışa neden olur. Bu hiperdinamik durum geçici olarak kardiyak outputta artışa yol açabilir. Fakat kataşoleminlere karşı vasküler cevabın azalması sonucu, taşikardiye rağmen kardiyak outputta azalma, vazopresörlere rağmen kalıcı hipotansiyon ve sonunda hipodinamik şok tablosu gelişir (Constable 1999, Borde ve ark 2011, Thomovsky ve Johnson 2013).

1.5 Sepsisin Klinik Semptomları

Sepsisin klinik görünümü, enfeksiyon etkeninin giriş yerine, mikroorganizma türüne, akut organ disfonksiyon olgusuna, hastanın bağışıklık durumuna ve tedavinin başladığı zamana göre farklılık göstermektedir. Bazen enfeksiyon ve organ disfonksiyon belirtilerini anlamak zor olabilir (Levy ve ark 2003). Bakteriyeminin altın bulgusu ateştir (>39 °C). Taşikardi, taşipne, hastanın mental durumu ve hipotansiyon ise SIRS verileridir (Nguyen ve ark 2006). Sepsiste şiddetli enfeksiyon şüphesi olduğu durumlarda lökogram, özellikle sola kayma, kan gaz analizi, laktat ve koagülasyon testlerinin yapılması tavsiye edilir (Bone ve ark 1992). Lökositoz, nötrofili ve sola kayma bakteriyel enfeksiyonlar için tipiktir. Ancak sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğundan lökogram tek başına yeterli değildir. Hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Ht) ölçümleri de sepsisin teşhisinde yardımcı olabilir (Irmak ve ark 2006). Hiperlaktatemi ve asidozis doku hipoperfüzyonunun göstergeleridir ve septik şok şüphesi olduğunda mutlaka değerlendirilmelidir (Iberti ve ark 1990, Levraut ve ark 1997, Thomovsky ve Johnson 2013).

Akut organ yetmezliği yaygın olarak solunum ve kardiovasküler sisteme etki eder. Respiratörik disfonksiyon klasik olarak akut respiratörik distres sendromuyla karakterizedir. Bu durum hipoksemi ile kardiyak orijinli olmayan iki taraflı infiltrasyonla tanımlanır (Ranieri ve ark 2012). Kardiyovasküler disfonksiyon, hipotansiyon veya serum laktat düzeyindeki artış ile ortaya çıkar. Yeterli sıvı tedavisinden sonra da hipotansiyon devam edebilir. Bu durumda vazopresor kullanımı endikedir. Ayrıca miyokard disfonksiyonu göz ardı edilmemelidir (Dellinger ve ark 2013). Aynı zamanda beyin ve böbrekler de etkilenebilir. Merkezi sinir sistem disfonksiyonu tipik olarak depresyon ve bilinç kayıplarıyla ortaya çıkar. Beyin görüntüleme metotları ve elektroensefalografi genelde ensefalopati ve fokal olmayan lezyonları göstermektedir. Ayrıca kritik hastaların polinöropati ve miyopatileri özellikle uzun süre yoğun bakımda olan hastalarda yaygındır (DeJonghe ve ark 2002). Akut böbrek hasarı idrar çıkışında azalma ve serum kreatinin düzeyindeki artış ile kendini gösterir. Paralitik ileus, aminotransferaz düzeyinde artış, glisemik kontrolünde noksanlık, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma, adrenal disfonksiyonu ve Euthyroid Sick Sendromu ŞS'li hastalarda yaygın olarak görülmektedir (Levy ve ark 2003).

1.6 Sepsiste Kardiyovasküler Değişiklikler

ŞS ve SŞ'li insanların yaklaşık %50'sinde sol ventrikül sistolik fonksiyonların bozulduğu bildirilmiştir (VerElst ve ark 2000, Charpentier ve ark 2004). Sepsiste gelişen miyokard disfonksiyonu, kardiyovasküler sistemin hastalık gelişimine adaptasiyon, vücudun cevabı ve canlandırmaya adaptasyonu nedeniyle, en kompike organ yetmezliğinden biridir (Dellinger 2003). Bu gelişmenin fizyopatolojisi kompike ve multifaktöriyeldir. Koroner kan akışında dağılım dengesizliği, sitokinlerin (tümör nekrozis faktör, interlökin 1, interlökin 6) oluşturduğu nötrofil aktivasyonu ve miyokard hasarı, komplement (C5a) tetikleyen miyosit kontraktil yetmezliği, kalsiyum kullanım disregülasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle gelişen sitopatik hipoksiyi kapsayan sistemik selüler ve ekstraselüler mekanizmalar tanımlanmıştır (Flierl ve ark 2008, Hochstadt ve ark 2011, Pulido ve ark 2012). Doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonla ilgili kardiyak hemodinamik parametrelerdeki değişimleri belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sepsisli hastalarda morbidite ve mortalitiye yol açan en önemli nedenlerden birisi kardiyovasküler yetersizlik ve bunun sonucunda gelişen yaygın doku hipoksisidir. Yaygın doku hipoksisi, kardiyovasküler yetersizliğe bağlı çok çeşitli mekanizmalardan kaynaklanır (Thomovsky ve Johnson 2013). SŞ'li insanlar üzerinde yapılan pek çok araştırmada, sol ventrikülün intrinsik kontraktilitesinde bozukluk belirlenmiştir (VieillardBaron ve ark 2008, Bouhemad ve ark 2009, Pulido ve ark 2012). Ekokardiyografi (EKO) ile septik kardiyomiyopatinin değerlendirilmesi ve tedavi stratejilerinin oluşturulması daha rasyonel bir şekilde yapılabilmektedir. Preloadda azalma, vazoregülatör disfonksiyon, miyokard depresyonu, artan metabolik ihtiyaçlar, mikrosirkülasyon disfonksiyonu ve sitopatik hipoksi sonucu gelişen doku oksijen kullanımının bozulması, gelişen başlıca patolojilerdir (BrunBuisson ve ark 1995, Fink 2001, Nguyen ve ark 2006).

Sepsisle ilgili kardiyovasküler disfonksiyonun belirlenmesi, fiziksel muayene ve SŞ'nin klinik tablosu ile yapılabilmektedir (Rabuel ve Mebazaa 2006). Bu konuyla ilgili sıcak şok ve soğuk şok olarak iki farklı klinik görünüm öne sürülmüştür. Sıcak şok ateş, güçlü nabız, ciltte kızarıklık, oligüri ve hipotansiyonla seyreder. Soğuk şokta ise hipotansiyon, nemli cilt, zayıf nabız görülür ve hastalığın

seyri daha şiddetlidir (Rabuel ve Mebazaa 2006). Önceden sıcak ve soğuk şok benzer sürecin farklı aşamaları olarak düşünülürdü. Aynı zamanda soğuk şok, septik şoktan ölen hastaların son aşaması olarak kabul edilmiştir. Pulmoner arter kateter yardımıyla kardiyak output ve diğer hemodinamik parametrelerin ölçülmesiyle beraber, SŞ'nin bir hiperdinamik faz olduğu anlaşılmıştır. Yoğun bakımdaki septik şoklu hastalarda yapılan çalışmalarda kardiyak outputun yüksek olması ve sistemik vasküler rezistansının düşük olması hiperdinamik fazın göstergeleri olarak bildirilmiştir (Rabuel ve Mebazaa 2006). SŞ'den ölen hastalarda bahsedilen bu hiperdinamik profili sürekli devam etmektedir. Günümüzde, sepsisli hastaların hemodinamik profilin hafifleştirmesinde sıvı canlandırmanın önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Dellinger 2003, ZanottiCavazzoni ve Dellinger 2006, ZanottiCavazzoni ve ark 2009).

Sepsisin erken döneminde, damar içi hacmin azalması, kardiyak outputta azalmaya neden olur. Agresif sıvı tedavisi ve intravasküler volümü iyileştirmekle beraber çoğu hastanın kardiyak outputunda yükselme görülür. Sıvı tedavisi yapılan hastalarda yüksek kardiyak outputun görülmesi, sistemik vasküler rezistansdaki azalma (sepsisin temel hemodinamik anormalliği) sonucu ortaya çıkmaktadır. Soğuk şok tablosunu gösteren çoğu hastada sıvı tedavisinin yetersiz olduğu bildirilmiştir (ZanottiCavazzonia ve Hollenberg 2009).

Sepsiste kardiyovasküler problemlere preload (volüm), afterload (kan basıncı) ve kontraktilite (stroke volüm) ve bunlarla ilişkili olarak hiperkinetik/hipokinetik fazlar düşünülerek değerlendirmek akılcı bir yaklaşımdır. Kalp vurum sayısı ve strok volüm sonucu belirlenen kardiyak output, sepsisli hastalarda genelde yüksek veya normaldir. Sepsis genelde taşikardi ile seyreder. Kardiyak output yüksek olsa bile SV normal veya düşük olabilir. SV üç faktör ile kontrol edilir. Bunlar preload, afterload ve kontraktilitedir. Preload sıvı yüklemesi ile yükselebilir ve böylece diyastolik volüm artar ve Frank-Starling mekanizması ile miyokard fiberlerin gerilmesine neden olur. Afterload tipik olarak azalır ve bundan dolayı kardiyak output normal veya yüksek olsa bile miyokardiyal depresiyon gelişmiş olabilir (Vincent 1998, Constable 1999, Olivo ve ark 2006, Griffee ve ark 2010). İlk olarak, genelde sepsis hiperdinami ile karakterize olsa da bazı hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu ve hipovolemi nedeniyle preloadun düşmesi ile birlikte erken dönem olabilir. Dolum basıncını normalize etmek için yapılan sıvı tedavisi sonrasında ventriküler dilatasyon

ve taşikardi gibi kompensatuvar mekanizmalarla hiperdinamik döneme geçilir veya yüksek kardiyak output oluşumu sağlanır (Jardin ve ark 1999, Nguyen ve ark 2006). İkinci olarak, ŞS ve SŞ durumlarında, normal veya yüksek kardiyak output olsa da, hipoperfüzyon devam edebilir. Bu, kan akım dağılımının bozulması ve damarlarda vazoregülatör kontrolün kaybı sonucu ya sistemik ya da bölgesel hipoperfüzyon olarak ifade edilen distribütif şok gelişimine yol açar (Nguyen ve ark 2006). Sepsis dolaşım ve kapiller permabilitede büyük değişimlere yol açar. Böylece, özellikle akciğerler başta olmak üzere tüm dokuların etkilendiği interstisiyel ödem gelişir. Normal şartlarda mikrosirkülasyonun ana fonksiyonu olan doku seviyesinde oksijen ihtiyacı ve sağlanmasının hassas kontrolü ve dengesi, sepsis sırasında şiddetli derecede bozulur. Bunun sonucu doku hipoksisi gelişir. Böylece, yüksek CO_2, düşük miks venöz saturasyonu ve doku hipoksisi markerleri (örn. asidozis ve hiperlaktatemi) ortaya çıkar (Tom ve ark 1983, TaveiraDaSilva ve Kaulbach 1993, Spronk ve ark 2004, Elbers ve Ince 2006, Nguyen ve ark 2006, Hochstadt ve ark 2011, Thomosky ve Johnson 2013). Üçüncü olarak, düşük kardiyak outputla karakterize olan hipodinamik dönemin yansıması olan miyokard depresyonunun, yangısal mediatörlerin etkisi sonucu geliştiği düşünülür ve bu ŞS ve SŞ'li hastaların %15'inde gözlenen predominant hemodinamik özelliktir (Parrillo ve ark 1985, Nguyen ve ark 2006).

Sepsiste, miyokardın fonksiyonel depresyon kavramı ilk kez Parker ve ark (1984) tarafından radionuclide cineangiography ölçümleriyle ortaya konulmuştur. Parker ve ark (1984) SŞ'li hastalarda seri radionuclide ventrikulogram ölçümleri gerçekleştirerek, miyokard fonksiyonlarında belirgin depresyonun olduğunu görmüşlerdir. Hayatta kalanların EDVI'sinde artış ve EF'de depresyon bulunduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan ölenlerde kardiyak volümlerinde değişiklik olmamakla beraber, ejeksiyon fraksiyonunda hafif depresyon meydana geldiği ifade edilmiştr. Hayatta kalan hastaların miyokard fonksiyonlarda ve volüm miktarındaki değişmelerin 7-10 gün içerisinde normale döndüğü ortaya konulmuştur. Yapılmış olan başka bir çalışmada ŞS ve SŞ'li hastaların, sol ventrikül strok work indeksin, intrinsic ventriküler performasın bir göstergesi olarak azaldığı için sıvı tedavisine beklenen cevabın alınmadığı ortaya konulmuştur (Ognibene ve ark 1988). Sepsisin erken dönemlerinde sempatik uyarı kardiyak outputun devamını sağlar, fakat hastalık durumunda ise nöroendokrin uyarı olayın üstesinden gelemez. Bu durum perifer

sirkülasyonu vazopressin ve anjiotensin II gibi perifer dolaşımda var olan vazokonstrüktör ajanlara karşı duyarlılığın azalmasıyla karakterizedir. Buda dirençli hipotansiyon olguların tedaviye rağmen ŞS'den SŞ'ye doğru ilerlemesini açıklamaktadır (Greer 2015).

1.7 Sepsiste EKO

Ekokardiyografi, SŞ'li hastaların hemodinamik monitörizasyonu ve tedavi takibi için yararlı bir araçtır (Vincent ve ark 2011, Au ve VieillardBaron, 2012, Porter ve ark 2015). İki boyutlu transtorasik ekokardiyogram ve Doppler metodu yoğun bakım ünitelerinde geniş çapta kullanılmaktadır (Au ve VieillardBaron 2012, Yancy ve ark 2013). Ekokardiogram kalbin kontraksiyon yeteneğini, relaksasyon ve dolum durumu gibi farklı yönlü değerlendirmeyi sağlayabilir. Septik kardiyomiyopati üzerine çeşitli ekokardiyografik parametrelerini kullanarak çok sayıda çalışma yapılmıştır ve gelişen disfonksiyonlar; sistolik, diyastolik veya bunların kombinasyonu olarak açığa çıkarılmıştır (Landensberg ve ark 2012, Weng ve ark 2012, Orde ve ark 2014). Septik kardiyak disfonksiyonun teşhisinde LVEF'de azalma en yaygın kullanılan tanım olduğu için ekokardiyografi çalışmaları daha çok kalbin sistolik fonksiyonlarını incelemeye yöneliktir. Bununla birlikte sepsiste kalbin diyastolik fonksiyon takibi de ilgi odağı haline gelmiştir (Weng ve ark 2012, Pulido ve ark 2012). Çalışmaların çoğunda kardiyak fonksiyonlar dikkate alınırken, az sayıda çalışmada septik kardiyak disfonksiyonun zamana bağlı seyri değerlendirilmiştir (VieillardBaron ve ark 2008, Bergenzaun ve ark 2011).

1.7.1 İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi

Kalbin odaları, sıvı tedavisi sırasında ventrikülerin yük durumunu seri şekilde incelemek için dikkate alınabilir. Diyastol sonunda sol ventrikülün iç çapının küçük olması hipovoleminin bir göstergesi olabilir. Sistol sonunda sol ventrikülün iç çapındaki azalmanın hipovolemi ile ilgili olmadığına dikkat edilmelidir. Hipovolemi en iyi şekilde diyastolik çapları kullanarak izlenebilir. Çünkü sol ventrikülün sistol sonu çapı sistemik vasküler dirençte azalma, inotropide artış veya ventriküler dolumunda azalmayla birlikte değişmeler gösterebilir. Hipovolemide sol ventrikülün diyastolik ve sistolik çapları azalır ama SVR'de azalma durumlarında sol ventrikülün diyastolik çapı normalken sistolik çapı azalmıştır. Sıvı tedavisini takip etme amacıyla

sol ve sağ ventrikülün iç çapı değerlendirilebilir. Ölçümler aynı ekokardiyografik pencereden yapılmalı ve periyodik bir şekilde birbiriyle karşılaştırılmalıdır (Lange ve ark 2005).

1.8 Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Yoğun bakım ünitelerinde, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmede ekokardiyografi yararlı bir araçtır. Örneğin, sepsiste sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu belirlenmiştir. İnsanlarda, yoğun bakım ünitesinde şoklu hastalarda, LV sistolik fonksiyonları değerlendiren sadece birkaç ekokardiyografik longitidunal çalışma vardır (VieillardBaron ve ark 2008, Bergenzaun ve ark 2011). Ekokardiyografi ile LV fonksiyonlarının takip edilmesi ile kardiyak fonksiyon ve kritik hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamaya yardımcıdır. Ekokardiyografi ile LV fonksiyonlarının değerlendirildiği ekokardiyografik ölçümler bilinmektedir. Bunlar sağlıklı ve kalp hastalığı olan insanlarda uygulanmaktadır (Poelaert ve ark 1997, Jardin ve ark 1999, Cholley ve ark 2006, McLean ve ark 2007, Griffee ve ark 2010, Bergenzaun ve ark 2011, Brown ve ark 2012). Sepsis/septik şokta gelişen sistolik disfonksiyonun ve tedavinin belirlenmesinde preload (volüm), afterload (kan basıncı) ve kontraktilite (stroke volüm) başlıca değerlendirilmesi gereken fonksiyonlardır (Constable 1999; Griffee ve ark 2010). Çoğu çalışmalarla, SŞ'de LV intrinsik kontraktilite bozukluğu belirlenmiştir. Ekokardiyografi, septik kardiyomyopatinin değerlendirilmesinde ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında daha üstün bir yöntemdir (VieillardBaron ve ark 2003, VieillardBaron 2011).

Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma çok sayıda araştırma tarafından gösterilmiştir (Parker ve ark 1984, Poelaert ve ark 1997, VieillardBaron ve ark 2008, Landesberg ve ark 2012). Transtorasik ekokardiyografi yöntemiyle SŞ'li hastalarda yapılan bir longitudinal çalışmada, tüm hastalarda LVEF'sinde azalma tespit edilmiştir (Jardin ve ark 1990). Bu tablo hayatta kalanlarda ölen hastalara göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Hayatta kalanlarda ise hemodinamik destek sırasında belirgin bir şekilde LVSV ve LVEF'de iyileşme görülmüştür. VieillardBaron ve ark (2008) tarafından yapılan transesophageal ekokardiyografik çalışmada, global LV hipokinezi insidensi %60 olarak belirlenmiştir ve bir çoğu hastada ventriküler disfonksiyon olduğu baştan beri

müşahede edilmiştir. Ancak bazı hastalarda LV hipokinezisi vazopresor uygulamasını takiben ortaya çıkmıştır. TTE ile takip edilen bir grup SŞ'li hastada akut ve geri dönüşümlü olan LV dilatasyonu ve LVSD ifade edilmiştir (Bouhemad ve ark 2009). Bir kaç çalışmada, sağ ventrikül disfonksiyonların LV ile parallel seyrettiği öne sürülmüştür. Ancak ŞS ve SŞ'li olgularında sağ ventrikül disfonksiyonu kardiyovasküler ve klinik tablosundaki önemi halen tamamıyla aydınlatılamamıştır (ZanottiCavazzonia ve Hollenberg 2009). Sepsis vakalarında, bir kaç faktör kardiyovasküler disfonksiyon ile prognozun arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülmüştür. Parker ve ark (1987) ilk muayenede, kalp atım sayısı 106 vuru/dakikadan düşük olduğunda bunun olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Öteki taraftan tedavinin 24. saatinde, kalp vuru sayısı 95 vuru/dakikanın altındaysa, sistemik vasküler resistans indeksi 1529'dan yüksekse, kalp atım sayısında 18 vuru/dakika gibi bir azalma varsa ve kardiyak indeksinde 0.5/L/min/m^2'den yüksekse, olumlu sonuçların elde edilme olasılığını daha yüksek bulmuşlardır.

Geri dönüşümlü (reversible) miyokardiyal depresyonu radionuclide cineangiography yöntemini kullanarak Parker ve ark (1984) tarafından ilk kez ortaya konulmuştur. Yirmi vaka incelemiş ve ejeksiyon fraksiyonu <%45 ile LVSD insidensinin %65 olduğunu belirlemiştir. 1990'da TTE kullanarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (Jardin ve ark 1990). Köpeklerde yapılan septik şok modellemesinde, Natanson ve ark (1989) LV intrinsik performansının tüm hayvanlarda deprese olduğu ve volüm tedavisiyle düzelmediğini iddia etmişlerdir. Barraud ve ark (2007) lipopolisakarid verdikleri tavşanlarda, LV basınç/volüm döngüsünü kullanarak, LV intrinsik kontraktilitesinde şiddetli depresiyonun oluştuğunu tespit etmişlerdir.

Septik kardiyomyopatinin ilk özelliği, akut ve reversibl olmasıdır ve bu nedenle hasta iyileşebilir. Tam anlaşılması çok önemli olan ikinci özelliği, deprese olmuş LV sistolik fonksiyonun normal veya düşük LV dolum basıncıyla birlikte ortaya çıkmasıdır. Bu durum LV basıncının artmasıyla karakterize olan kardiyojenik şoktaki klasik tabloya benzememektedir (VieillardBaron 2011). Parker ve ark (1984) septik kardiyomyopatinin gelişimininin koruyucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Septik kardiyomyopati olan 13 hastadan hayatta kalan 10'unun, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun <%40 olduğunu, ancak ölenlerde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. VieillardBaron ve ark (2001) hiperkinetik profile (küçük sol ventrikül, normal

üstünde ejeksiyon fraksiyonu, taşikardi, yüksek kardiyak indeks) sahip olan hastalarda ölüm oranının %100 olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, gerçekte sol ventrikülün sistolik disfonksiyonlarının koruyucudan ziyade, sürekli ve şiddetli vazopleji olduğunu gösteren hiperkinetik fazda, prognozun kötü olduğu sonucuna varmışlardır. Francios ve ark (1999) septik şoklu 90 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada tüm hastalara mekanik ventilasyon ve sıvı tedavisine ilaveten inotrop/vazopresör tedavisi uygulayarak sistolik arter basıncını 90 mmHg'nin üzerinde tutmaya çalışmışlardır. Monitörizasyonla hemodinamik destek sağlanan 34 hastanın iyileştiği (Grup 1), 56 hastanın ise öldüğünü (28 tanesi dolaşım yetmezliği, 28 tanesi akut solunum distresi veya multiorgan disfonksiyon sendromu) belirtmişlerdir (Grup 2). Doksan vakanın tamamında sol ventrikül diyastol sonu hacminin normal değerlerde olduğu, ancak Grup 2'nin Grup 1'den daha küçük olduğu ve tedaviye rağmen değişmediği bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında tüm hastalarda (n: 90) LVEF'nin önemli oranda düşük ve sol ventrikül strok volümünün (LVSV) azalmış olduğu, Grup 1'deki hastalarda (n:34) LVEF'nin önemli oranda düzelme göstererek LVSV'de yükselmeyle sonuçlandığı belirtilmiştir. Ayrıca şiddetli hastalarda, sol ventrikül miyokard depresiyonu preload azalmasıyla beraber gelişmektedir ve uzmanlar sıvı tedavisinin hemodinamik destekte önemli rolü olduğu konusunda mutabıktırlar (Marik ve Varon 1998, Francois ve ark 1999). Son yıllarda, kardiyak hastalık olmayan olgularda, sepsiste miyokardiyal disfonksiyonun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun %45-55'in altında olması halinde kardiyak fonksiyonun düzelebileceği görüşü ağırlık kazanmıştır. Ancak sepsiste miyokardiyal disfonksiyonun prognostik göstergesi ve mortalite oranı üzerine farklı veriler de vardır (Parker ve ark 1984, Parrillo 1993, VieillardBaron ve ark 2008, Furian ve ark 2011). Parker ve ark (1984) SŞ'li hastalarda sol ventrikül performansının değerlendirildiği ilk çalışmayı yapmışlardır. Çalışmaya dahil olan 20 SŞ'li hastanın 10'unda (%50), LVEF'nin önemli derecede deprese olduğunu (LVEF<%40) belirlemişlerdir. Bununla beraber, paradoksik olarak düşük LVEF olan hastalar (<%40) iyileşip, kardiyak fonksiyonları 10 gün içerisinde normal değerlere geri dönerken, normal veya yüksek EF'ye sahip hastalar iyileşememişlerdir. Ayrıca iyileşenlerde sol ventrikül dilatasyonuyla birlikte diyastol sonu ve sistol sonu ventrikül hacimleri, ölenlerden daha yüksek bulunmuştur. Ölenlerde sistemik vasküler rezistans düşük ve kardiyak indeks yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlara göre LV dilatasyonuyla birlikte EF'nin azalmasının SŞ'de olumlu bir

cevap olduğu ve LV dilatasyonuyla adapte olamayan hastalarda iyileşme oranının düşük olduğu sonucuna varmışlardır (Parker ve ark 1984).

1.9 Sepsiste EKG

Sepsiste EKG ile ritmik ve morfolojik tanı gerçekleştirilebilir. Aritmi, anormal ritimdir ve bu anormal hız, anormal ektopi ve anormal iletimi kapsar. Aritmiler kardiyak hastalıklarda sık olarak gelişir. Aynı zamanda sistemik hastalıklarda sıklıkla sekonder olarak oluşur. Primer kardiyak hastalıklar; aritmiyi tetikleyen hipoksi, dilatasyon ve miyokardiyal stres potansiyeline sahiptir. Non-kardiyak hastalıklar ise kalbi etkileyerek aritmiye yol açan çok geniş bir medikal durum listesi vardır. Bu liste hiperkaleminin neden olduğu atrial standstilden, splenik hastalıkların veya gastrik dilatasyonun yol açtığı ventriküler aritmilere veya hipoksinin (Örn. solunum hastalıkları nedeniyle) neden olduğu aritmilerden, intrakraniyal hastalıkların yol açtığı bradiartimilere kadar geniş bir yelpazede devam eder (Turgut 2016).

1.10 Kardiyak Biyomarkerlar

Günümüzde miyokardiyal hastalıklarının teşhisinde güvenilir bir yöntem olarak kalp enzimleri (biyomarkerları) kullanılmaktadır. Biyokimyasal markerlar hedef dokuda yüksek düzeylerde bulunmalı, diğer organ veya dokularda ise ya hiç bulunmamalı ya da belirli bir seviyenin altında olmalıdır (Robinson ve Christenson 1999). Marker, dokudan hasarı takip eden süreçte tamamen uzaklaşmalı, hasarın boyutuna göre artan oranda bulunmalı ve teşhis için plazmada yeterli süre kalabilmelidir. Başka bir hastalık varsa bu hastalığı gizlemeyecek şekilde olmalı, hastalık durumu olmadığında plazma seviyesi sıfır olmalıdır (Adams ve ark 1993). Yeni gelişen teknolojiler; markerin bulunabilirliğini kolaylaştırmaktadır. Bir markerin teşhiste sensitif ve spesifik olabilmesi için kanda kolay tespit edilebilmesi gerekir. Markerin teşhis kabiliyetini belirleyen diğer faktörler, boyut, hücresel yerleşim, çözünebilirlik, salgılanma oranı, temizlenme ve hedef dokudaki yoğunluğudur. Laktat dehidrogenaz (LDH), miyoglobin, kardiyak troponinler (cTnI, cTnT), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz izoenzimleri (CK-MB) veya izoformları (MB) kalp biyomarkerları olarak sıralanabilir (Robinson ve Christenson 1999,

Duygu ve ark 2005, Apple 1999, Saavedra ve ark 2000, Elmalı ve ark 2005, Güneş ve ark 2008).

1.10.1 Kardiyak Troponinler

Kalp yetmezliği teşhisinde kullanılan troponinler, troponin C (TnC), troponin I (TnI) ve troponin T (TnT) olmak üzere üç farklı yapıdadır. Troponin I ve troponin T, kalp ve iskelet kasındaki kompleks kasılma işleminde, ince, filament düzenleyici sistemin iki proteinidir (Apple 1999). İnsanlarda serum kardiyak troponinlerin (cTns) akut koroner hastalıkların erken teşhisinde kullanılan biyokimyasal bir marker olduğunu göstermektedir. Kardiak troponin T ve kardiyak troponin I miyosit dejenerasyonunun önemli biyokimyasal indikatörleri olup, akut miyokardiyal dejenerasyon ve nekrozis sonucu kan sirkülasyonunda serbest kalırlar (Azzazy ve Christenson 2002). Kardiyak troponinlerin sığır (Gunes ve ark 2008), buzağı (Güneş ve ark 2005, Tunca ve ark 2008) ve kuzularda (Tunca ve ark 2009, Gunes ve ark 2010) gelişen kalp hastalıklarının tanısında da diagnostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmalara göre ŞS ve SŞ'li hastaların kalbinde yapısal değişmeler oluşabilmektedir. Miyokard hücre hasarına bağlı kardiyak troponin I ve T'nin yükselmesi, ŞS ve SŞ'li hastaların akut döneminde ölüm ile bağlantılı bulunmuştur (VerElst ve ark 2000, Ammann ve ark 2001, Rossi ve ark 2007, Torgersen ve ark 2009). SŞ'li hastalarda troponinlerin yükselmesi yaygındır ve sepsisli vakaların %'43-85'inde kardiyak troponin I'da yükselme belirtilmiştir (VerElst ve ark 2000, Ammann ve ark 2001, Mehta ve ark 2004).

Kardiyak troponinler, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar. Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarı göstermesi açısından önemlidir (Hillis ve Fox 1999). Ancak bu konuda farklı görüşlerde bildirilmektedir. Yapılan iki ayrı araştırmada, koroner arter tıkanması olan bir köpekte ve kalp kasında işemik nekroz teşhis edilen bir insanda CK-MB'nin tam tersine cTnT ve cTnI oranlarının azaldığı belirtilmiştir (Voss ve ark 1995, Richiuti ve ark 1998). Hamm ve ark (2002) troponin düzeylerinin hasardan sonraki 4. saatten itibaren yükselmeye başladığını, başlangıçta troponini negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrar edilmesi gerektiğini belirtmekte ve yüksek troponin düzeyinin 14. güne kadar devam edebileceğini ifade etmektedirler. Benzer şekilde ElKhuffash ve Molloy (2008) troponinlerin

miyokardiyal hasarı takiben 2-4 saat içinde kanda görülmeye başladığını ve 21 gün süreyle devam ettiğini belirtmektedir. Neonatal troponin değerleri moleküler plasentayı geçemeyecek kadar büyük olduğundan maternal seviyesinden etkilenmesi mümkün değildir (ElKhuffash ve Molloy 2008). Boo ve ark (2005) 50 asfeksili ve 50 sağılıklı bebek üzerinde yaptıkları araştırmada, asfeksi grubunun cTnT seviyelerinin önemli oranda yüksek olduğunu, bu bebeklerde kalp yetmezliği ve ölüm oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Costa ve ark (2007) perinatal asfeksi ve miyokardiyal hasarı belirlemek üzere 29 asfeksili ve 30 normal doğan bebekte yaptıkları araştırmada, ekokardiyografik bulgular ile cTnT arasında korelasyon olduğunu ve asfeksi grubundaki cTnT seviyesinin normal doğanlara göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Szymankiewicz ve ark (2006) 21 asfeksili prematüre bebek ile 22 asfeksi olmayan benzer doğum süresi ve ağırlığa sahip sağlıklı bebekleri karşılaştırmış ve doğum sonrası ilk 12-24 saat içerisinde asfeksili bebeklerde cTnT=0,287 µg/L olduğunu, kontrol grubunda ise cTnT=0,112 µg/L olduğunu belirtmişlerdir. Aydoğdu ve ark (2016) solunum distress sendromlu prematüre buzağılar üzerinde yaptıkları araştırmada troponin I ve T'nin miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde faydalı olduğunu belirlemişlerdir.

1.10.2 Kreatin Kinaz-MB

CK-MB, 2-4 saat içerisinde salgılanır ve aşırı yük veya işemiyi takiben 24. saatte pik yaparak, 36-72 saat içerisinde normal sınırlarına geri döner (Sobel ve Shell 1972). Miyokard infarktus durumlarında aralıklı ölçümlerle birlikte sensitif bir biomarker olarak ifade edilmektedir. Bu biomarkerin spesifitesi düşüktür (Lin ve ark 2004). CK-MB iskelet kaslarında az miktarda (total CK'nın %1-3) bulunur ve kas zedelenmelerinde de yükselebilir (Wolf 1991). cTn'nin gelişmesiyle beraber, CK-MB'nin önemi kritik hastalarda miyokard hasarını belirlemek için gittikçe azalmıştır (Lin ve ark 2004).

1.11 Yaygın Damariçi Pıhtılaşma (DIC)

Yaygın damariçi pıhtılaşma (DIC) terimi küçük damarlarda diffuz trombozis ve sekonder fibrinolizisin geliştiği bir sendromu tanımlamak için kullanılır. Yaygın damariçi pıhtılaşma primer bir bozukluk değildir. Her zaman diğer klinik durumlarla birlikte oluşur. DIC hem hiperkoagülasyon hem de fibrinolitik aktivite olduğundan

bir paradokstur. Bu iki gelişmenin aynı anda aktivasyonu, başlangıçta pek çok organda küçük kan damarlarında intravasküler fibrin oluşumuna neden olur. Çok miktarda koagülasyon faktörleri trombosit ve fibrinojen tüketilir. Fibrinolitik sistem, bu trombusları uzaklaştırmak için hemen aktive edilir. Fibrin ve fibrinojenin uzaklaştırılması sonucu, fibrin yıkımlanma ürünleri ile hemorajik diatezleri potansiye eden potent antikoagülant aktivite üretilir. Damarlarda trombi oluşumu, doku hipoksisi ve organ hasarı ile sonuçlanır (Jain 1993, Gökçe ve Irmak 2007). Bu trombi oluşumunda koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tüketimi hemoraji eğilimine neden olur. Kanama eğilimi daha sonra fibrinolizis ile artırılır. Fibrinolizis sadece trombiyi parçalamaz aynı zamanda normal trombosit kümelenmesi ve fibrin polimerizasyonuyla ilgili olan FDP oluşumuna da neden olur. Tüketici faz trombositopeni, uzamış APTT ve PT ile düşük fibrinojen konsantrasyonu ile karakterizedir. Kan frotisinde çoğunlukla değişik şekilli ve fragmanlara ayrılmış eritrositler (poikilositler, şistositler) ile birlikte, değişik hacimlerde trombositler görülür. FDP konsantrasyonunda artışın olması bu bozuklukları destekler. Hemostatik testlerden biri veya tümü anormal olabilir. Ancak, koagülasyon faktörleri ve trombositler üretilerek değişik ölçülerde kompanze edebildiğinden, hiçbir test her zaman anormal değildir. Teşhis için sadece beş testten en az üçünün anormal olması gereklidir (Turgut 1995, Levi 2005, Franchini ve ark 2006).

DIC, enfeksiyon, katı kanserler, hematolojik maligniteler, obstetrik hastalıklar, travma, anevrizmalar ve karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve bunların her biri altta yatan bozukluğla göre farklı karakteristik özellikler ortaya koyar. Bu nedenle DIC'in tanısı ve tedavisinde, bu etiyolojik özellikleri dikkate almak gerekmektedir (Wada ve ark 2014).

1.12 Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde ŞS ve SŞ'nin hayvanlardaki klasik tedavisinde enfeksiyon odağının uzaklaştırılmasını takiben oksijen takviyesi, antibiyotik, yoğun sıvı desteği, vazopresör ve pozitif inotrop uygulamalar yapılmaktadır (Constable 2007, Traş ve ark 2007).

ŞS ve SŞ'li olan insanlarda tedavi zamana bağlıdır. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde "*altın saat*" ve "*gümüş gün*" acil müdahalede önemli kriterlerdir (Blow

ve ark 1999, Trzeciak ve Rivers 2003). ŞS ve SŞ'nin hemodinamik canlandırılmasında hedef preload (volüm), afterload (kan basıncı) ve kontraktilitenin (stroke volüm) manipulasyonuyla sistemik oksijen dağılımının restorasyonu ve miyokardiyal oksijen tüketimindeki aşırı artışı (örn. taşikardi) engelleyerek ve koroner perfüzyon basıncını sürdürerek, hastanın ilk altı saatte hemodinamik optimizasyonunu sağlamak ve global doku hipoksisini düzeltmektir (Berridge 1992, Reinhart ve ark 2004).

1.12.1 Antibiyotik Tedavisi

Yeni doğanlar başta olmak üzere antimikrobiyel tedavide 3. ve 4. nesil sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler veya sulfonamid+trimetoprim kombinasyonu sıkça kullanılmaktadır (Traş ve ark 2007, Constable 2007). Endotoksemili buzağıların tedavisinde parenteral uygulanan en akılcı ve uygun antibiyotiğin seftiofur olduğu bildirilmektedir (Constable 2003, 2004, 2007).

1.12.2 Oksijen Taşıma Kapasitesini Artırma

Düşük O_2sat ile birlikte yüksek laktat seviyesinin olması, sistemik oksijen dağılımı ve dokuların oksijen tüketimi arasında uyum olmadığını gösterir. Bu durumda kan transfüzyonu, inotropik ajanlar ve O_2sat yükseltmek için oksijen verilmesi veya mekanik ventilasyonun uygulanması gereklidir (VieillardBaron 2011).

1.12.3 Sıvı Tedavisi

Hemodinamik optimizasyonda ilk amaç uygun antibiyotik tedavisi ve sıvı tedavisiyle intravasküler volumü sağlayarak sentral venöz basıncın 8-12 mmHg'ye yükselmesini sağlamaktır. Düşük sentral venöz basınç ve bunun sonucu pulmoner ödem olan hastalarda, fazla volümde kristalloidden sakınmak ve sentral venöz basıncı hızla yükseltme amacıyla kolloid ve kristaloidler kombine edilebilir (Schierhout ve Roberts 1998, Choi ve ark 1999, Finfer ve ark 2004, Groeneveld 2000). SŞ'de her ne kadar hedef sıvı canlandırmasını optimize etmek olsa da intravenöz sıvıların verilmesi çoğunlukla ampiriktir. SŞ'de aşırı sıvı verilmesinin akut akciğer hasarı, abdominal kompartmant sendromu, koagülopati ve serebral ödeme yol açabileceği bilinmektedir (Rivers ve ark 2001, Coats ve ark 2006,

Wiedemann ve ark 2006, Balogh ve ark 2007, Guillamet ve ark 2012). Murphy ve ark (2009) ALI ile komplike olmuş SŞ olgularında hem erken hem de geç sıvı tedavisinin hastanın tedavi sonuçlarını etkileyebildiğini belirlemişlerdir. Diğer çalışmalar pozitif sıvı balansının SŞ'de mortalite riskini artırdığını göstermektedir (Boyd ve ark 2011, Cordemans ve ark 2012). Ayrıca, SŞ sonucu gelişen kardiyak disfonksiyon da hastanın prognozunda önemli olabilir, ancak tüm çalışmaların sonuçlarına göre bu konuda ortak görüş sağlanamamıştır (Weng ve ark 2012, Pulido ve ark 2012).

Tüm SŞ olgularında, sıvı tedavisi öncelikle kan basıncının, kardiyak output ve doku perfüzyonunun restorasyonunda önemli olmakla beraber, aynı zamanda sistemik vasküler rezistansı (SVR) daha da azaltır. Düşük SVR ve daha fazla sıvı verilmesi, SŞ olan hastalarda ve deneysel sepsis olgularında, kardiyak indeks (CI) yüksek, normal veya düşük olsa bile mortalite oranını yükseltir (Rivers ve ark 2001, Brandt ve ark 2009). Micek ve ark (2013) SŞ olan hastalar üzerine yaptıkları çalışmada, hastaların %50.2'sinin hospitalizasyon sırasında öldüğünü bildirmiştir. Ölenlerin SŞ başladıktan sonra 24 saat içinde iyileşenlere göre önemli derecede daha büyük pozitif net sıvı balansına sahip olduğunu belirlemişlerdir. İyileşenlerin ekokardiyografik muayene sonucuna göre orta derecede sol ventriküler disfonksiyona sahip olduğunu, ölenlerin ise daha yüksek LVEF sahip olduğunu belirlemişlerdir.

Erken ve yoğun sıvı tedavisi ile restorasyonun önemi klinikçiler tarafından iyi bilinmesine rağmen, sıvı tipi üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Tartışmalar özellikle kristaloidlerin (NaCI, Laktatlı ringer) kullanımı yerine, kolloidlerin (albümin, hidroksi etil starch, dektran) kullanılması üzerinde odaklanmaktadır. Fakat ŞS ve SŞ'li hastalarda hangi sıvı tipinin daha iyi olduğunu açıkça ortaya koyan klinik çalışmalara rastlanılmamıştır. Konu ile ilgili yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında kristalloid veya kolloid ile canlandırılan hastalarda klinik bulguların birbirinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (Schierhout ve Roberts 1998, Finfer ve ark 2004). ŞS ve SŞ'li hastalarda canlandırmanın her iki sıvı tipi ile de yapılabileceği, fakat kolloidler kullanıldığında canlandırma için daha az miktarda sıvı kullanmanın yeterli olabileceği vurgulanmıştır (Constable 2007). Endotoksemi vakalarında tedavide genel yaklaşım olarak öncelikle intravenöz sıvılarla canlandırma başlatılmalı, sentral venöz basınç (CVP 8-12 mmHg) ve arteriyel kan

basıncında arzulanan amaca ulaşılamaz ise vazopresörler ve pozitif inotropların kullanılması gerekmektedir. Tedavide amaç idrar çıkışının 0.5 ml/kg/dakika, ortalama arter basıncının (MAP) en az 65 mmHg ve sentral venöz oksijen basıncının en az %70 olmasıdır. Tedavi uygulamasını takiben (yaklaşık 6 saat) arzulanan amaca ulaşılamazsa sıvı tedavisi, vazopresör ve inotrop tedavilerin tekrarının yapılması gerektiği belirtilmiştir (Body ve Walley 2009).

1.12.4 Vazoaktif Ajanlar

İnsanlarda bir kristaloid solusyonun 20 - 40 mL/kg dozunda verilmesinden sonra hipotansiyon sürekli veya ortalama arter kan basıncı 65 mm Hg'den daha düşükse, vazopresörler verilir. Hipotansiyon olduğunda organ perfüzyonu sadece sıvılarla sağlanamayabilir. Rudis ve ark (1996) bir vasopresörün diğerine üstünlüğünü gösteren net bulgular olmadığını ileri sürmüşlerdir. SŞ'li hastalarda norepinefrin (2-20 μg/kg/dk.) veya dopamin (5-20 μg/kg/dk.) ilk tercih edilen vazopresörlerdir. Fakat dopamin doza bağlı olarak farklı etkiler gösterir. Düşük dozda (0.5-2 μg/kg/dk. IV) glomerüler filtrasyon hızını artırmaksızın renal vazodilatasyona neden olur ve renal tubüllerde Na+ transportunu inhibe ederek natriürezise neden olur. Orta dozda (2-10 μg/kg/dak IV), pozitif inotrop etki oluşturarak kardiyak outputu artırır. Yüksek dozda (>10μg/kg/dak IV) ise vazopressör etki oluşturur. Norepinefrin ise alfa ve beta adrenerjik etkili sempatik kateşolamindir. Primer etki bölgesi ise alfa 1 reseptördür. Norepinefrin SŞ'de hipotansiyonun giderilmesinde daha etkili olabilir ve dopaminin oluşturduğu potansiyel taşikardiye yol açmaz (Martin ve ark 1993). Bu nedenle, dopamine nazaran norepinefrin kullanılımı hastanın potansiyel iyileşmesinde daha faydalı olabilir. Dopamin 10 μg/kg/dak dozunda hem α- hem de β-adrenerjik agonistir ve kombine vasopresör ve inotrop ihtiyacı olan hastalarda bir alternatiftir (Martin ve ark 2000). Norepinefrin enfüzyonu, bozulmuş LV kontraktiliteyi maskelemez. Bununla beraber, bazı araştırmacılar SŞ'nin erken fazında ortalama arter basıncını yükseltmek için norepinefrin kullanımının aynı zamanda hem kardiyak preload hem de kardiyak kontraktiliteyi artırarak, kardiyak outputu yükselttiğini ileri sürmüşlerdir. Bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır (Hamzaoui ve ark 2010, VieillardBaron 2011).

1.12.5 İnotropik Tedavi

Yeterli volüm, ortalama arter basıncı ve hematokrit değer sağlandıktan sonra O_2sat sürekli olarak %70'in altındaysa, dobutaminin 2.5-20 µg/kg/dk dozunda, O_2sat %70'in üstüne çıkana kadar titre edilmesi tavsiye edilir. Bu hastalarda dobutaminle inotropik destek miyokardiyal depresiyonu tedavi edebilir ve hipovolemiyi maskelemez (Rhodes ve ark 1999, Qiu ve ark 2001). Dobutaminin vasodilatatör etkisi nedeniyle hipotansiyonu arttığı için dobutamin sürekli hipotansiyon olan hastalarda vasopresörle kombine edilerek kullanılmalıdır. Ayrıca, dobutamin taşikardiyi artırabilir (VieillardBaron 2011).

Dobutamin LVEF'yi ve kardiyak indeksi artırır (Vincent ve ark 1990, VieillardBaron ve ark 2008). Vallet ve ark (1993) dobutaminin 10 µg/kg/dk dozunda, Rhodes ve ark (1999) 5 µg/kg/dk dozunda kullanıldığında, yüksek oksijen tüketimi (>%15) olan hastalarda iyileşme oranını çok yükseltiğini ve bunun kardiyak indekste ve oksijen dağılımında önemli artışa bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

1.13 Hipotez

1. Doğal gelişen ŞS ve SŞ'lu buzağılarda non invaziv ve hızlı yöntem olarak ekokardiyografi ile sol ventriküler sistolik disfonksiyon belirlenmesi, disfonksiyonun oluşumunda en önemli olan preload (volüm), afterload (kan basıncı), ve kontraktilite (stroke volüm) ile muayenelerin değerlendirilerek, rasyonel tedaviye kalp hemodinamisinin cevabının belirlemek önemlidir.
2. Doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılarda uygulanan güncel tedavi protokolünün başarısı, ekokardiyografik bulgulara göre tedavinin yönlendirilmesi, oluşursa gelişen yan etkilerin neler olduğunun ortaya konulması tedavide başarı oranını artıracaktır.

1.14 Amaç

Doğal gelişen ŞS ve SŞ'lu buzağılarda kardiyovasküler yetmezlik, özellikle de sol ventriküler sistolik fonksiyonlardaki değişimler ve uygulanan tedaviye bağlı olarak sistolik fonksiyonların nasıl etkilendiğine dair literatür bilgiye rastlanılmamıştır. Bu araştırmada ŞS ve SŞ olan buzağılarda canlandırma süresince ekokardiyografik sol ventrikül (LV) sistolik değişiklikleri longitudinal çalışma ile değerlendirilmesi için;

1) Sol ventriküler (LV) sistolik fonksiyon; Teicholz method ile sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), kardiyak indeks (CI), strok volüm (SV) (kontraktilite) ve E noktası septal ayrılma (EPSS), M-mod aortik kapak sistolik zaman intervalleri (STI); sol ventriküler ejeksiyon zamanı (LVET), sol ventriküler pre-ejeksiyon süresi (PEP), sol ventriküler ejeksiyon zamanı/ pre-ejeksiyon süresi oranı (LVET/PEP)
2) Preload korunumu; sol ventriküler diyastol sonu volümü (LVEDV-I),
3) Afterload korunumu; kan basıncı (vasküler rezistans), sol ventriküler sistol sonu volümü (LVESV-I),
4) Sistolik fonksiyon ve miyokardiyal kontraktilitenin göstergesi; M-mod aortik kapak sistolik zaman intervalleri (STI) ölçümlerinin yapılması,
5) Net sıvı balansı ve mortalite arasındaki ilişki,
6) Sol ventrikül sistolik disfonksiyon (LVSD) ile mortalite arasındaki ilişki,
7) Sıvı balansı, LVSD ve arteriyel kan basınçları ile mortalite arasındaki ilişkilerin belirlenmesi,
8) Sağlıklı buzağılarda kardiyovasküler sistem fonksiyonlarıyla ilgili normal sol ventriküler sistolik fonksiyonların ekokardiyografi ile belirlenmesi ve bununla birlikte kalp hemodinamisinde önemli olan arteriyel kan basınçlarının tespit edilmesi,
9) Doğal gelişen ŞS ve SŞ'li buzağılara güncel standart bir tedavi uygulanarak (sıvı (kolloid+kristaloid), vazopressör, oksijen tedavisi ve pozitif inotrop), tedavi süresince LV sistolik fonksiyonların ve arteriyel kan basınçlarındaki değişimlerin takibi,
10) Tedavi süresince hasta buzağıların klinik, hasta başı monitör (EKG, O2 saturasyonu, arteriyal kan basınçları) ve laboratuvar parametreleri ile tedavi

süresince hasta buzağılarda prognozu olumlu veya olumsuz etkileyen faktörlerin belirlenmesi,

11) Hastaların monitorize edilerek insan hekimliğinde belirlenmiş olan tedavi protokolünün ŞS ve SŞ olan buzağılardaki başarısının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Çalışma Dizaynı

Araştırma için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulundan (Rapor no: 2015/04) izin alındı.

2.1.1 Kontrol Grubu

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Hümeyra Özgen Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden temin edilen toplam 10 sağlıklı buzağı (4 holştain, 6 montofon) kontrol grubu olarak kullanıldı (Çizelge 2.1).

2.1.2 Kontrol Grubuna Kabul Kriterleri

Buzağıların klinik, laboratuvar ve kardiyolojik muayene sonuçlarına göre (normal kan basınç, normal EKG ve normal EKO bulguları) sağlıklı olanlar çalışmaya dahil edildi.

2.1.3 Deneme Grubu

Çalışmanın deneme grubunu Kasım 2014-Ekim 2016 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Büyük Hayvan Kliniği'ne tedavi amacı için getirilen 18 adet ŞS ve 2 adet SŞ buzağı olmak üzere toplam 20 buzağı oluşturdu (Çizelge 2.1). Irk dağılımı 9 holştain, 7 montofon, 3 simental ve 1 Güneydoğu Anadolu kırmızısı şeklinde belirlendi. Medikal tedavi uygulanan ve konjenital kalp hastalığı olan buzağılar çalışmaya dahil edilmedi.

Çizelge 2.1. Deneme grubu buzağıların yaş, cinsiyet, vucut ağırlığı ve şiddetli sepsis/septik şok dağılımı

Parametre	Kontrol	Deneme
Yaş (gün) (ortalama ve aralık)	15.3±7.83 (3-25)	8.5±3.7 (1-15)
Cinsiyet (Erkek/ Dişi)	6/4	9/11
Ağırlık (kg) (ortalama ve aralık)	34.16±6.14 (24.6-45.5)	34.79±5.56 (26-50)
ŞS/SŞ	-	18/2

2.1.4 Deneme Grubuna Kabul Kriterleri

ŞS ve SŞ'li buzağıların belirlenmesinde aşağıdaki kriterler temel alındı.

SIRS Kriterleri

- Vücut ısısı > 39 ^{o}C veya <36 ^{o}C
- Kalp hızı <100 veya >160 vuru/dakika
- Solunum sayısı > 65 /dakika veya PCO_2 > 50 mmHg.
- Total Lökosit sayısı > 12.000/mm^3 veya < 4.000/mm^3 veya band nötrofil > %10

Sepsis

Yukarıdaki belirtilerden en az iki ve daha fazla bulgunun olması (SIRS) + enfeksiyon veya enfeksiyon şüphesinin bulunması (Sepsis).

Şiddetli Sepsis

SIRS bulgularına ilaveten en az bir organ yetmezliğinin olması (akut akciğer hasarı, pıhtılaşma anormallikleri, trombositopeni, mental durum değişimleri, karaciğer, böbrek ve/veya kardiyak yetmezlik veya hipoperfüzyona bağlı laktik asidozis).

Septik Şok

ŞS'li hastada uygulanan yeterli sıvı tedavisine rağmen, sepsise bağlı hipotansiyonun (sistolik kan basıncının <90 mmHg veya MAP <65 mmHg) 1 saatten daha fazla devam etmesi.

ŞS'li hastada uygulanan 1. bolus sıvı uygulanmasına rağmen, sepsise bağlı hipotansiyonun (sistolik kan basıncının (SBP) <90 mmHg veya ortalama kan basıncının (MAP) <65 mmHg) devam etmesi SŞ kriteri olarak kullanıldı. Deneme grubu tüm buzağlar çalışmaya alındıklarında hipotansif (sistolik kan basıncının <90 mmHg veya MAP <65 mmHg) idi.

2.2 Klinik ve Kardiyolojik Muayene

Kontrol ve deneme grubu buzağıların klinik muayeneleri (vücut ısısı, kalp frekansı, solunum sayısı, mukoz membranlar, KDZ, diyare, emme refleksi, mental durumu, dehidrasyon yüzdesi, duruş, femoral nabız), hematolojik ve biyokimyasal analizleri, kan basınçları muayenesi, monitorizasyonları, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneleri yapıldı. Her buzağıya standart 2-D ve M-mod ekokardiyografik muayeneler uygulandı. Deneme ve Kontrol grubu buzağılar aynı ekipman ve aynı protokolu kullanılarak muayene edildi.

2.2.1 Tansiyon (SBP, MAP)

Kontrol grubu buzağılarda hasta başı mönitör ile en az bir saat takibi sırasında SBP ve MAP ölçümleri gerçekleştirildi. Deneme grubu buzağıların tansiyonları hasta başı monitor ile 20 dakika süresince takip edildi ve kayıtları tedavi öncesi (0. saat), tedavi süresince; kolloid uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (1), kristaloid uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (2), epinefrin uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (3), dobutamin uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (4) ve daha

sonra periyodik şekilde 24 saat arayla 72. saate kadar tekrarlandı. Tansiyon ölçümleri (Compact 7, Medical Econet, Germany) hasta başı monitoru ile ölçüldü.

2.2.2 EKG

Kontrol grubu buzağılarda hasta başı mönitör ile en az bir saat takibi sırasında EKG kayıtları alındı. Deneme grubu buzağıların EKG kayıtları monitorizasyon sırasında tedavi öncesi (0. saat), tedavi süresince; kolloid uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (1), kristaloid uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (2), epinefrin uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (3), dobutamin uygulaması bitimini takiben 30 dk sonra (4) ve daha sonra periyodik şekilde 24 saat aralıkla 72. saate kadar tekrarlandı. EKG kayıtlarının analizi ve dalgaların amplitüd ve aralıklarının süresi, Başoğlu (1992) tarafından önerildiği gibi derivasyon II'de (25 mm/s; 1 cm/mV) değerlendirildi. EKG kayıtları (Compact 7, Medical Econet, Germany) hasta başı monitoru ile yapıldı.

2.2.3 Ekokardiyografik Prosedür

Tüm buzağıların transtorasik 2-D ve M-mod ekokardiyografik muayeneleri yapıldı. Muayenelerde 4-7 MHz prob kulllanıldı (SUIU, CZXL-43C) (Şekil 3.10). Ekokardiyografik muayene için buzağılara sedasyon uygulanmadı. Sağ lateral pozisyonda yatan buzağılarda sağ parasternal ekokardiyografik muayeneler yapıldı ve 2-D ve M-mod ekokardiyogramlar Boon (2012) tarafından tanımlanan tekniğe göre uygulandı. Tüm ekokardiyografik çalışmalar videoya kaydedildi. Tüm ekokardiyografik ölçümler 2 araştırmacı tarafından yapıldı ve video kayıtları ise bir araştırıcı tarafından değerlendirildi. Sinüs ritimde buzağılarda ardışık olarak yapılan üç ölçümün ortalaması bir değişken olarak değerlendirildi.

Deneme grubu buzağıların transtorasik EKO muayeneleri 0 (tedavi öncesi) ve tedavi süresince; kolloid uygulaması bitimini takiben 30 dak. sonra (1), kristaloid uygulaması bitimini takiben 30 dak. sonra (2), epinefrin uygulaması bitimini takiben 30 dak. sonra (3), dobutamin uygulaması bitimini takiben 30 dak. sonra (4) ve daha sonra periyodik şekilde 24 saat araylar 72. saate kadar tekrarlandı.

Sol Ventriküler (LV) Sistolik Fonksiyon

Teicholz method ile sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS), kardiyak indeks (CI), strok volüm (SV), E noktası septal ayrılma

(EPSS), M-mod aortik kapak sistolik zaman intervalleri (STI); sol ventriküler ejeksiyon zamanı (ET), sol ventriküler pre-ejeksiyon süresi (PEP), sol ventriküler pre-ejeksiyon süresi/ejeksiyon zamanı oranı (PEP/ET) verileriyle değerlendirildi.

Sistolik disfonksiyon hafif şiddetli (LVEF: %41-%50), orta şiddetli (LVEF: %31-%40) ve şiddetli (LVEF: <%30) olarak tanımlandı (Gudmundsson ve ark 2005).

Preload Korunumu

Sol ventriküler diyastol sonu volümü indeksi (LVEDV-I).

Afterload Korunumu

Kan basıncı (vasküler rezistans), sol ventriküler sistol sonu volümü indeksi (LVESV-I).

Sistolik Fonksiyon ve Miyokardiyal Kontraktilitenin Göstergesi

M-mod aortik kapak sistolik zaman intervalleri (STI) ölçümleri yapıldı. Görüntüleme sırasında aynı zamanda elektrokardiyografik kayıtlar da alındı.

2.2.4 Monitorizasyon

Kontrol grubu buzağılar hasta başı mönitör ile en az bir saat takip edildi. Çalışmaya dahil edilen deneme grubu buzağılar ise tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi süresince 6 saat boyunca hasta başı monitörüne bağlı kaldı. Buzağılar monitöre bağlı olduğu sürede EKG, solunum sayısı, HR, arteriyel kan basıncı, oksijen saturasyonu veteriner monitör (Şekil 3.10) cihazı (Compact 7, Medical Econet, Germany) ile gözlendi ve parametreler 30 dakika arayla kayıt edildi. Tedaviden sonraki 6. saatte yeterli iyileşme göstermeyen buzağılar iyileşene kadar hasta başı mönitör ile gözlendi. Altıncı saatten sonra ise değerler 24 saatte bir kayıt altına alındı.

2.3 Hematolojik ve Biyokimyasal Analizler

Kontrol grubu buzağılardan hemotolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri bir kez alındı. Deneme grubu buzağılardan tedavi öncesi (0. saat), tedavinin 6. saati ve daha sonra 24. ve 72. saatlerde hemotolojik, kan gazları, koagülasyon profili ve biyokimyasal analizler için *Vena jugularis*'ten kan örnekleri alındı. Kan gazı ve hemogram ölçümleri 30 dakika içinde gerçekleştirilirken, diğer örnekler ölçüm zamanına kadar -20 °C'de saklandı.

2.3.1 Hemogram

Alınan K-EDTA'lı kan örneklerinde tam kan sayımı (WBC, Hb, Ht, RBC, trombosit, MCV, MCH, MCHC, Lenfosit, Monosit, Granulosit) Hemogram MS4e cihazında (Haematology Analyser. Melet Schlosing Laboratories, CFE 279. France) gerçekleştirildi.

2.3.2 Kan Gazları Analizleri

Alınan heparinli venöz kan örneklerinden pH, HCO_3, BE, PCO_2, PO_2, O_2 sat, laktat, Na, K gibi parametreler GEM Premier Plus kan gaz cihazında (Blood Gas/ Electrolyte Analyser. Model 5700. 74351. Instrumentation Laboratories. USA) ölçüldü.

2.3.3 Koagülasyon Profili

Vena jugularisten alınan sodyum sitratlı kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek plazmaları çıkarıldı. Plazma örneklerinde koagulasyon profili (PT, SİEMENS, İnnovin, Germany; APTT, SİEMENS, Actin Germany; Fibrinojen, SİEMENS, Multifibrin U, Germany; D Dimer, SİEMENS İnnovance d-dimer Germany; Antitrombin III, SİEMENS AntitrombinIII, Germany) otomatik makinede (SİEMENS ,SYSMEX CA1500, Japon) ölçüldü.

2.3.4 Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için alınan antikoagülantsız kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrfüj edilerek serumlar çıkarıldı. Serum örneklerinden BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, TP, albumin ve kreatin kinaz-MB ölçümleri BT-3000 plus marka otoanalizatörde, troponin I (Bovine Cardiac Troponin I, MyBioSource, USA) ve troponin T (Bovine Cardiac Troponin I, MyBioSource, USA) analizleri ise ELISA (Biotek, USA) ile yapıldı.

2.4 Tedavi Protokolü

Çalışmaya alınan deneme grubu buzağılar büyük hayvan yoğun bakım ünitesine (Ekokardiyogram yapılan) alındı. Buzağılar tartıldıktan sonra intra venöz sıvı uygulaması için kulak venasına katater takıldı.

2.4.1 Deneme Grubu Buzağılar İçin Tedavi Basamakları

Oksijen Uygulanması

Deneme grubundaki tüm buzağılara oksijen tedavisi (oksijen saturasyonu doğrultusunda) uygulandı. Sanayi tipi oksijen tüpündeki oksijen distile sudan geçirilerek nemlendirilmesi sağlandı ve buzağılara uygun oksijen maskesi yardımı ile verildi. Buzağılara oksijen tedavisi 100 mL/kg/dk akış hızıyla intranazal olarak uygulandı. Bu uygulama yaklaşık 6 saat kadar sürdürüldü. Oksijen uygulamasına O_2sat düzeyi %80 seviyesine ulaşıncaya kadar devam edildi

Antibiyotik

Deneme grubuna alınan tüm buzağıların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra antibiyotik (seftiofur, 2.2 mg/kg /IM, ceftivil/Vilsan) uygulandı ve 24 saat aralıklarla 72. saate kadar tek doz olarak IM yolla enjekte edildi.

Kolloid Sıvı Uygulanması

Deneme grubunda yer alan tüm buzağılara hidroksietil starch (Voluven®, Germany), 10 ml/kg/saat dozunda 60 dakika içerisinde infüzyon pompası ile uygulandı.

Kristaloid Sıvı Uygulaması;

- Metabolik asidozis gelişmiş olan buzağılarda % 1.3'lük $NaHCO_3$ solüsyonu (8.4% $NaHCO_3$ sölüsyonu Bikarvil, Vilsan, izotonik 0.9% NaCl solüsyonu içerisinde) baz açığı hesaplanarak verildi ve toplam sıvı volümü 65 ml/kg/saat olacak şekilde % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile tamamlandı.
- Metabolik asidozis gelişmeyen buzağılarda ise %0.9'luk NaCl solüsyonu (Eczacıbaşı, İstanbul) 65 ml/kg/saat İV yolla infüzyon pompası ile verildi.
- Hipoglisemi durumunda %5 Dekstroz (Eczacıbaşı, İstanbul) solüsyonundan 500 ml IV yolla verildi.

Vazopressor Uygulanması

Sıvı tedavisine rağmen sistolik kan basıncı 90 mm/Hg ve/veya ortalama arteriyel basınç (MAP) değeri 65 mm/Hg'nin altında olan 2 buzağıya norepinefrin (Cardenor, Derfarma) 10 µg/kg/dk dozunda 100 ml % 0.9 NaCl içinde dilüe edilerek 60 dakika süresince İV yolla uygulandı. Bu süre içerisinde sistolik kan basıncı ve

MAP kontrol edildi ve yukarıda belirtilen değerlere ulaştığı zaman bu uygulama sonlandırıldı.

Pozitif İnotrop Uygulanması

Pozitıf inotrop (Dobutamin); sıvı tedavisi ve vazopressör uygulamasına rağmen sistolik kan basıncı 90 mm/Hg ve/veya MAP değeri 65 mm/Hg'nin altında olan bir buzağıya uygulandı. Dobutamin (DOBCARD, VEM) 10 µg/kg/dk dozunda 100 ml %0.9 NaCl içinde dilüe edilerek 60 dakika süresince IV yolla infüzyon pompası ile verildi. Bu süre içerisinde hasta başı mönitör ile SBP, ortalama arter basıncı ve kalpteki ritim ve kinezi kontrol edildi ve yukarıda belirtilen değerlere ulaştığı zaman bu uygulama sonlandırıldı. Deneme grubu buzağılarda ilk tedavi süresi yaklaşık 6 saat sürdü. Altıncı saatı takiben buzağılara ise idame sıvı uygulandı. Hasta buzağılar iyileşene kadar takibi yapıldı. Hastalar hasta başı mönitör ile sürekli gözlendi, fakat ekokardiyografi ve diğer analizler 24 saatte bir yapıldı.

ŞS ve SŞ'li buzağı tedavisinde amaçlanan hedef (başarı); Sistolik kan basıncı >90 mm/Hg ve/veya ortalama arteriyal basıncın >65 mmHg olması, EDV, ESV, EF, SV, CI ve PEP/ET'nın normalizasyonu ve laktat seviyesinin <4 mmol/L olmasıydı. Belirtilen parametrelerde arzulanan düzelme olmayan olgularda, aynı dozlarda sıvı uygulaması yapıldı. Fakat tedavinin ilk 6. saat içerisinde hasta buzağıların tansiyonları normale döndüğü için vazopresör/pozitif inotrop uygulamaları yapılmadı.

2.5 İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin parametrik veya non parametrik olduğunu belirtmek için normality testi uygulandı. Parametrik değerlerini karşılaştırmak için ANOVA ve Tukey testi mean±SD şeklinde hesaplandı. Parametrik olmayanlar ise Mann-Whitney U testi uygulanarak, median şeklinde sunuldu (SPSS 21.0). İstatiksel önem $p< 0.05$ olarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1 Klinik Muayene Bulguları

Kontrol ve deneme grubu buzağıların klinik muayene bulgularının (vücut ısısı, kalp frekansı, solunum sayısı, mukoz membranlar, KDZ, diyare, emme refleksi, mental durumu, dehidrasyon yüzdesi, duruş, femoral nabız) ortalama değerleri ve dağılımları Çizelge 3.1'de sunuldu.

Çalışmada kontrol ve deneme grubu buzağıların çalışma süresince ortalama kalp frekansları (HR) arasında bir fark tespit edilmedi. Fakat deneme grubu buzağılarda bireysel değerler incelendiğinde HR 0. saatte 15, 6. saate 10, 24. saatte 13, 48. saatte 10 ve 72. saatte 11 buzağıda olmak üzere toplam 14 buzağıda <140/dk olarak belirlendi (Çizelge 3.1). Beş buzağıda ise 0. saatte >140 nabız tespit edildi.

Vucut ısısı kontrol ve deneme grubu buzağıların 0. saatte istatistiksel açısından farklı olmakla birlikte, deneme grubu buzağıların 0. saatle kıyasla tedavinin ilk 6 saat süresince de istatistiksel açısından önemli fark gözlendi ($p<0.05$). Vücut ısısı diğer saatlerde ise kontrol grubuna yakın bir şekilde seyir gösterdi. Solunum sayısı ve kalp vuru sayısı gruplar arası ve grup içi saatler arası farklılık göstermedi (Çizelge 3.1).

Tedavi öncesi deneme grubu buzağıların tümünde dehidrasyon derecesi >%8 ve KDZ >4saniye olarak tespit edildi. Sepsisli buzağıların 17'sinde depresyon ve 3'ünde komatöz hali ve lateral pozisyonda yatış belirtileri gözlemlendi (Çizelge 3.1) (Şekil 3.1, 3.2, 3.3 ve 3.4). Tüm hayvanların femoral nabızı hissedilmeyecek kadar hipokinetikti. Diyare sulu, mukoid ve hemorajik karakterde idi.

Tedaviyi takiben 6. saatte buzağıların dehidrasyon derecesi <%8 olarak belirlendi. Bunun yanında buzağıların çoğunda KDZ <2-3 saniye ve mukozaların görünümü normaldi. Tedaviyi takiben 11 buzağıda emme refleksi mevcut olmasına rağmen tüm buzağılarda mental durum bozukluğu tespit edildi. Bunun yanında 10 buzağı ayakta iken, 3 buzağı sternal pozisyonda ve 3 hayvan lateral pozisyondaydı. Sıvı tedavi sonrası 16 hayvanda femoral arter nabızı normokinetikti. Dışkı karakterinde ise bir değişim gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Tedavi sonrası 24. saatinde ise 17 buzağıda dehidrasyon derecesi %5-7 arasında idi. Onbir buzağıda KDZ<2-3 saniye, 6 buzağıda >4 saniye olarak kaydedildi. Bu saatin sonunda 11 buzağıda depresyon belirtileri ve 6 hayvanda normal mental görünüm tespit edildi. Buzağıların 11'i ayakta iken, 5 hayvan halen sternal pozisyonda ve 1 hayvan ise lateral pozisyondaydı. Tedaviye rağmen tüm buzağılarda ishal devam ediyordu. On altı hayvanın femoral arter nabızı normokinetikti (Çizelge 3.1).

Tedavinin 48. saatin sonunda 13 buzağıda dehidrasyon derecesi %5-7 arasında iken bir buzağı da ise %9-10 olarak tespit edildi. Buzağıların çoğunda KDZ<2-3 saniye ve mukoz membranların görünümü normaldi. Oniki buzağıda emme refleksi normalken, 3 buzağıda gelişmemişti. Mental durumu 5 buzağıda normalken, 9 buzağıda depresyon belirtileri vardı. Bunun yanında 9 buzağı ayakta, 4'ü sternal pozisyonda ve bir buzağı lateral pozisyondaydı. Femoral nabız incelemesinde 12 buzağıda normokinzi ve sadece 2 buzağıda hipokinetik kayıt edildi. Diyare her 13 hayvanda devam ediyordu (Çizelge 3.1).

Tedavinin 72. saatin sonunda 7 buzağıda dehidrasyon derecesi %5-7 arasında iken, 2 buzağıda ise %10 olarak kaydedildi. Yedi buzağıda KDZ<2-3 saniyeyken, diğer 5 buzağıda >4 saniye tespit edildi. Toplam 4 hayvanın mental durumu normal, 8 buzağıda depresyon belirtileri mevcuttur. Femoral nabız incelemesinde 11 hayvanda normokinetik ve bir buzağıda hipokinetik olarak tespit edildi. Bu saatin sonunda sadece bir hayvanın dışkısı normale dönmüştür (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme grubu buzağıların klinik muayene bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
Vucut ısısı (°C)	38.8±0.0a (38.6-39)	34.7±0.4c (32-38)	36.9±0.4b (32-39.5)	37.9±0.3ab (34-39.40)	37.2±0.4ab (34-39.30)	37±0.54ab (34.3-39.2)	<0.001
Solunum sayısı (/dakika)	24.4±1.1 (16-30)	35.95±4.3 (12-80)	30.4±3.9 (16-90)	23.82±1.93 (16-40)	25.92±3.1 (12-57)	23±4.3 (9-59)	Belirlenmedi
Nabız (HR) (/dakika)	127±3.95 (110-140)	114±8 (50-170)	128±5 (80-170)	118±5 (72-160)	120±7 (55-170)	110±6 (54-140)	Belirlenmedi
Dehidrasyon (%)	< 5%	%7-%8 (n:3) %9-%10 (n:6) %11-%12 (n:11)	%5-%6 (n:18) %7-%8 (n:2)	%5-%6 (n:14) %7-%8 (n:3)	%5-%6 (n:10) %7-%8 (n:3) %9-%10 (n:1)	%5-%6 (n:7) %7-%8 (n:3) %9-%10 (n:2)	Belirlenmedi
KDZ(saniye)	< 2	4-5(n:7) 6-7(n:13)	2-3(n:17) 4-5(n:2) 6-7(n:1)	2-3(n:11) 4-5(n:5) 6-7(n:1)	2-3(n:9) 4-5(n:4) 6-7(n:1)	2-3(n:7) 4-5(n:3) 6-7(n:2)	Belirlenmedi
Mukoz membranlar	N	H(n:1) S(n:14) An(n:1) Si(n:4)	N(n:8) H(n:2) HS(n:2) S(n:4) An(n:1) Si(n:3)	N(n:10) H(n:1) HS(n:1) S(n:4) An(n:1)	N(n:8) S(n:5) An(n:1)	N(n:5) H(n:1) S(n:5) An(n:1)	Belirlenmedi

Çizelge 3.1 (Devam). Kontrol ve deneme grubu buzağıların klinik muayene bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
Emme refleksi	N	Y(n:20)	N(n:11) Z(n:5) Y(n:4)	N(n:8) Z(n:8) Y(n:1)	N(n:8) Z(n:3) Y(n:3)	N(n:6) Z(n:6)	Belirlenmedi
Mental durum	N	D(n:17) K(n:3)	N (n:3) HD(n:8) D(n:8) K(n:1)	N(n:6) HD(n:6) D(n:5)	N(n:5) HD(n:4) D(n:5)	N(n:4) HD(n:3) D(n:5)	Belirlenmedi
Duruş	A	L(20)	St(n:7) L(n:3) A(n:10)	St(n:5) L(n:1) A(n:11)	St(n:4) L(n:1) A(n:9)	St(n:4) L(n:1) A(n:7)	Belirlenmedi
Femoral nabız	N	HK(n:20)	HK(n:4) NK(n:16)	NK(n:17)	HK(n:2) NK(n:12)	HK(n:1) NK(n:11)	Belirlenmedi
Diyare	Y	SL(n:5) M(n:14) HE(n:1)	SL(n:5) M(n:14) HE(n:1)	SL(n:7) M(n:8) HE(n:2)	SL(n:4) M(n:8) HE(n:1) N(n:1)	SL(n:6) M(n:4) HE(n:1) N(n:1)	Belirlenmedi

Çizelge 3.1'de kullanılan parametrelerin açıklaması: N, normal; H, hiperemik; S, solgun; An, anemik; Si, siyanotik; HS, hafif solgun; Z, zayıf; Y, yok; HD, hafif depresif; D, depresif; K, komatöz; A, ayakta; St, sternal; L, lateral; KDZ, kapiller dolum zamanı; SL, sulu; M, mukoid; HE, hemorajik; HK, hipokinetik; NK, normokinetik



Şekil 3.1. Şiddetli sepsisli bir buzağının tedavi öncesi (sol) ve aynı buzağı tedavi sonrası (sağ).



Şekil 3.2. Şiddetli sepsisli buzağıda siyanötik (sol) ve anemik (sağ) mukoz membranlar.



Şekil 3.3. Şiddetli sepsisli bir buzağıda depresif mental durumu (sol) ve daha sonra lateral pozisyonu (sağ)



Şekil 3.4. Şiddetli sepsisli buzağıda hemorajik enterit (sol) ve şiddetli dehidrasyonla beraber lateral pozisyon (sağ)

3.2 Kardiyolojik Muayene Bulguları

3.2.1 EKG

Kontrol grubundaki buzağıların hepsinde sinus ritim vardı. Ayrıca kalp vuru sayısı, tüm dalgaların intervali ve amplitüdleri normal referans değerler arasındaydı (Çizelge 3.2) (Şekil 3.5).

Deneme grubu buzağılarında tedaviye başlamadan önce 10 buzağıda normal sinus ritim, 4 buzağıda sinus taşikardi (Şekil 3.9), 3 buzağıda sinus bradikardi (Şekil 3.7), 2'sinde atrial standstill (Şekil 3.6) ve 1'inde 2. derece AV blok kaydedildi. Yedi buzağıda T dalgası büyük ve 6 buzağıda QT intervalinde uzama (Şekil 3.7) tespit edildi. Bir buzağıda ST intervalinde çökme kayıt edildi. Sinus taşikardi olan buzağıların 3'ünde ST segmentinde artış (Şekil 3.8), sinus bradikardi olan 3 buzağıda QT intervalinde uzama ve her iki atrial standstill vakasında QT segmentinde uzama ve T dalgası amplitüdünde artış tespit edilidi. Bunun yanında aritmisi olmayan 3 buzağıda T dalgasında büyüme, birinde ST segmentinde artış ve 1 vakada ST segmentinde çökme gözlemlendi (Çizelge 3.2).

Tedavinin 6. saattin sonunda 7 buzağıda normal sinus ritim, 4 buzağıda sinus taşikardi, 2 buzağıda ise sinus bradikardi kayıt edildi. Ayrıca 4 buzağıda QT intervalinde uzama, 4 buzağıda T amplitüdünde artış ve 3 buzağıda ST segmentinde artış kayıt edildi (Çizelge 3.2).

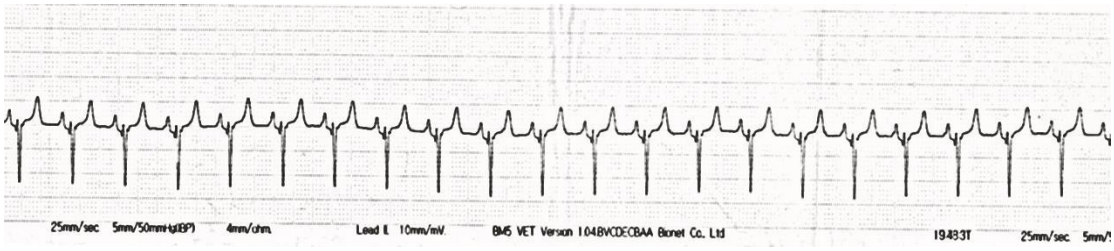
Tedavinin 24. saatinde, 12 buzağıda normal sinus ritim varken, 2 buzağıda sinus taşikardi, 2'sinde ise sinus bradikardi ve bir buzağıda sinus aritmi tespit edildi. Ayrica 4 buzağıda QT intervalinde uzama, 4 buzağıda ST segmentinde artış ve 2 buzağıda T amplitüdünde artış gözlemlendi (Çizelge 3.2).

Tedavinin 48. saatinde, 11 buzağıda normal sinus ritim varken, 2 buzağıda sinus taşikardi ve 1 buzağıda sinus bradikardi görüldü. Beş buzağıda ST segmentinde artış, 3 buzağıda QT intervalinde uzama, 4 buzağıda T dalgasında uzama kayıt edildi. Ayrıca aritmisi olmayan 4 buzağıda ST segmentinde artış, sinus taşikardisi olan buzağıda ST segmentinde artış ve T dalgası amplitüdünde artış ve sinus bradikardisi olan bir buzağıda QT intervalinde uzama tespit edildi (Çizelge 3.2).

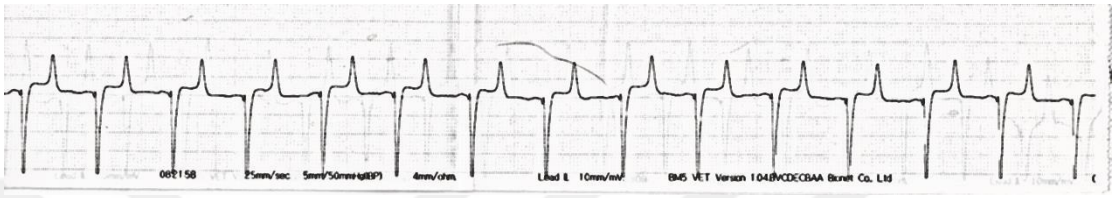
Tedavinin 72. saatinde, 9 buzağıda normal sinus ritim varken, 3 buzağıda sinus bradikardi tespit edildi. 3 buzağıda QT intervalinde uzama, 2 buzağıda ise T dalgası amplitüdünde artış ve 1 buzağıda ST segmentinde artış mevcuttu. Aritmisi olmayan 3 buzağıda QT intervalinde uzama, sinus bradikardisi olan bir buzağıda T dalgası amplitüdünde artış diğerinde ise QT segmentinde artış gözlemlendi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme grubu buzağıların EKG muayene bulguları.

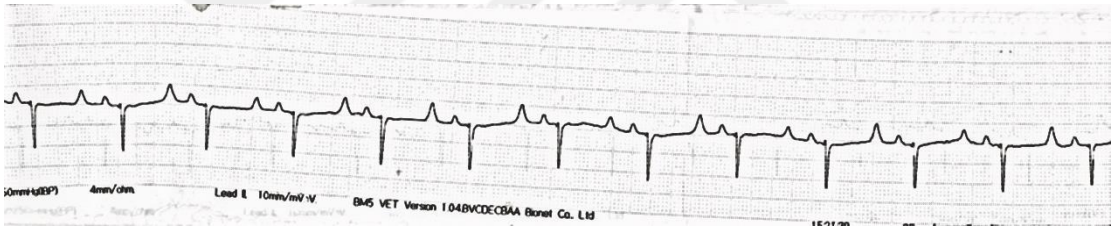
Parametre	Örnek alma zamanı (deneme grubu)				
	0.	6.	24.	48.	72.
Sinus taşkardi	4	4	2	2	-
Sinus bradikardi	4	2	1	1	3
Atrial stand still	2	-	-	-	-
Sinus aritmi	-	-	1	-	-
2.derece AV blok	1	-	-	-	-
T amplitüdünde artış	7	4	2	4	2
QT segmentinde uzama	6	4	4	3	4
ST elevasyonu	4	3	4	5	1
ST çökme	1	-	-	-	-



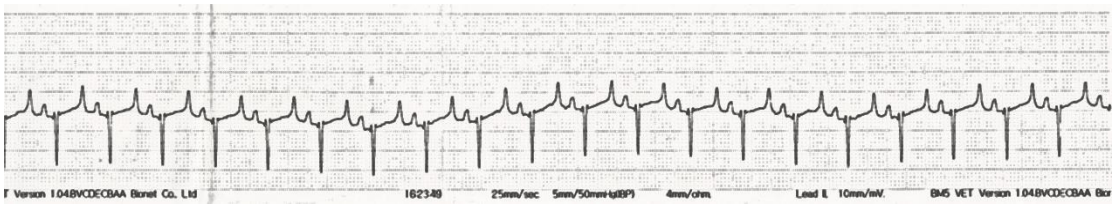
Şekil 3.5. Kontrol grubu buzağısında normal elektokardiyografk kayıt (Lead II, 25 mm/sec, 10 mm/mv)



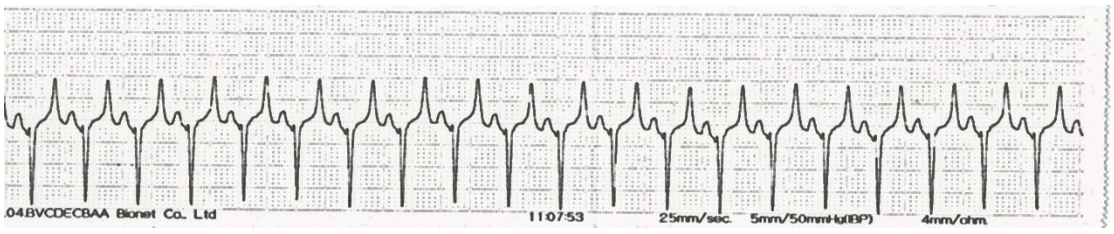
Şekil 3.6. Şiddetli sepsisili bir buzağıda atriall standstill (Lead II, 25 mm/sec, 10 mm/mv)



Şekil 3.7. Şiddetli sepsisli bir buzağıda sinus bradikardi ve QT segmentinde uzama (Lead II, 25 mm/sec, 10 mm/mv)



Şekil 3.8. Şiddetli sepsisli bir buzağıda ST segmentinde artış (Lead II, 25 mm/sec, 10 mm/mv)



Şekil 3.9. Şiddetli sepsisli bir buzağıda sinus taşikardi (Lead II, 25mm/sec, 10 mm/mv)

3.2.2 Sistolik Fonksiyon Parametreleri

Çizelge 3.3'te Kontrol ve deneme grubu buzağıların sistolik fonksiyon parametreleri (SBP, MAP, EDVI, ESVI, EF, CI, EPSS, PEP, ET, PEP/ET) verilmektedir. Kontrol grubu buzağıların ortalama SBP ve MAP değerleri sırasıyla 130.20±5.70 ve 97.20±4.44 olarak tesbit edildi. Deneme grubu tüm buzağılarda sistolik arter basıncı 90 mmHg'nin ve/veya ortalama arter basıncı (MAP) 65 mmHg'nin altındaydı. Çalışmaya alındıklarında buzağıların ortalama SBP ve MAP değerleri sırasıyla 77.60±2.98 ve 54.33±1.71 olarak tesbit edildi. Sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı tedavinin 0. saatinde, kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.001$). Ayrıca deneme grubu tedavi öncesi 0. saatteki sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyal kan basıncı diğer tedavi saatlerine göre önemli miktarda düşüktü ($p<0.001$) (Çizelge 3.3).

Deneme grubu buzağılarda EDVI'si kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulundu ($p<0.001$). Deneme grubun buzağılarında ESVI kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 3.3). Çalışmadaki deneme grubu buzağılarda bireysel değerler incelendiğinde 0. saate 1, 24. saatte 1, 48. saatte 1 ve 72. saatte 1 buzağıda olmak üzere sadece toplam 4 buzağıda ESVI >30 ml/m^2 olarak belirlendi.

Kontrol grubu buzağılarına göre deneme grubu buzağılarında CI değeri çalışmanın 6. saati ($p>0.05$) hariç, diğer tüm zamanlarında düşüktü ($p<0.001$). Bireysel değerler incelendiğinde denemenin 72. saatinde buzağıların 7'sinde CI değeri kontrol grubu buzağıların değerine yakındı (CI > 3514). EPSS değeri deneme grubu buzağılarında kontrol grubu buzağılara göre sadece 0. saatinde farklı bulundu ($p<0.001$). Çalışmanın diğer saatlerinde farklı değildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.3). Çalışmadaki deneme grubu buzağılarda bireysel değerler incelendiğinde EPSS sadece 0. saatte 2 buzağıda >7 mm olarak belirlendi.

PEP deneme grubundaki buzağılarda, kontrol grubu buzağılara göre çalışmanın 0. saatinde daha uzundu ($p<0.05$). Deneme grubundaki buzağılarda ET, kontrol grubu buzağılara göre çalışmanın 24., 48. ve 72. saatlerindeki ölçümlerde

daha düşüktü ($p<0.05$). PEP/ET ve EF parametrelerinde kontrol ve deneme grubu buzağılar arasında herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Kontrol ve deneme grubu buzağıların sistolik fonksiyon parametreleri

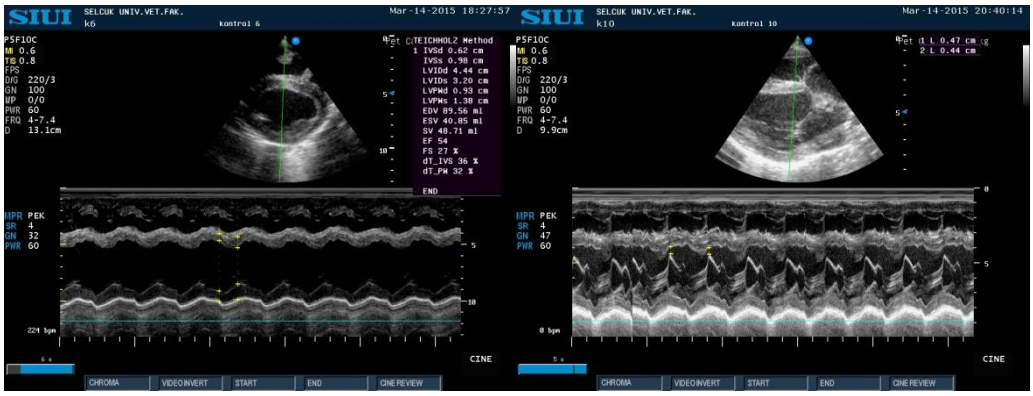
Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
SBP (mmHg)	130.20±5.7a (110-165)	77.60±2.98b (60-109)	118.60±5.5a (65-163)	121.76±4.5a (92-156)	126.42±5.4a (87-151)	123.50±5.1a (95-145)	<0.001
MAP (mmHg)	97.20±4.44a (79-132)	54.33±1.71b (46-66)	82.90±4.57a (36-115)	84.11±3.76a (58-113)	91.21±4.05a (65-109)	88.75±4.47a (62-110)	<0.001
EDVI (ml/m^2)	61.65±4.41a (49.80-95.27)	21.39±3.09c (3.23-51.31)	44.55±2.88b (16.58-65.98)	41.03±3.78b (21.12-71.90)	39.85±4.26b (16.83-73.50)	42.08±4.92b (19.25-80.05)	<0.001
ESVI (ml/m^2)	25.13±2.32a (10.68-30)	8.06±1.86c (0.02-36.14)	16.86±1.58b (6.56-29.91)	15.74±1.62bc (6.26-30.28)	16.29±1.73b (9.07-32.71)	15.28±2.05bc (5.79-32.71)	<0.001
EF(%)	58.30±2.10 (50-72)	67.55±3.54 (29-99)	61.60±2.33 (43-72)	60.11±2.50 (48-81)	57.50±2.24 (46-72)	63.58±2.42 (50-78)	>0.05
CI ($ml/min/m^2$)	4595.10±274.38a (3514-6144)	1369.35±169.37c (204-3193)	3480.65±267.36ab (1238-5937)	2981.76±341.05b (989-5375)	2796.14±358.63b (1042-4894)	3114.25±392.06b (703-4893)	<0.001
EPSS (cm)	0.52±0.03a (0.41-0.70)	0.26±0.06b (0-0.87)	0.45±0.01a (0.33-0.56)	0.45±0.01a (0.37-0.69)	0.47±0.02a (0.37-0.67)	0.50±0.03a (0.34-0.67)	<0.001
PEP (saniye)	0.05±0.003 b (0.03-0.07)	0.06±0.002 a (0.05-0.09)	0.05±0.002 b (0.03-0.07)	0.05±0.003 b (0.03-0.08)	0.05±0.004 b (0.03-0.08)	0.04±0.002 b (0.03-0.07)	<0.05

Çizelge 3.3 (Devam). Kontrol ve deneme grubu buzağıların sistolik fonksiyon parametreleri

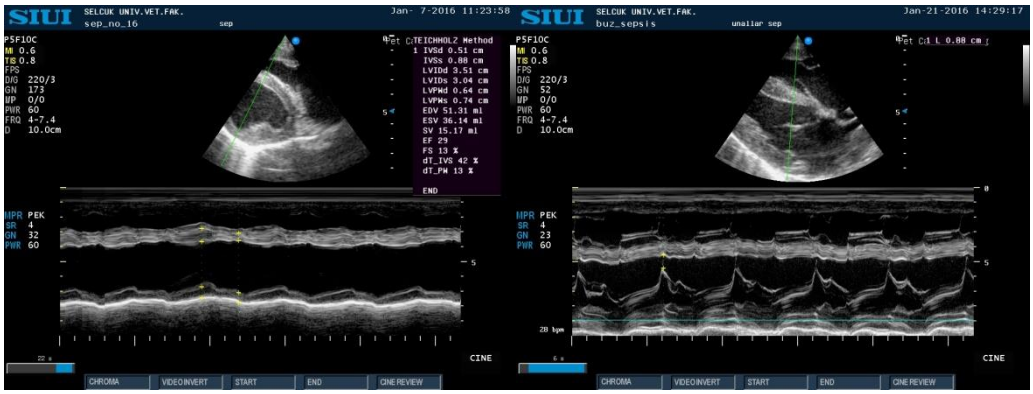
Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
ET (saniye)	0,19b (0.17-0.20)	0,23ab (0.12-0.69)	0,21ab (0.15-0.44)	0,23a (0.15-0.36)	0,23a (0.15-0.47)	0,21a (0.19-0.43)	>0.05
PEP/ET	0.25±0.01 (0.15-0.33)	0.27±0.02 (0.07-0.58)	0.24±0.01 (0.11-0.46)	0.22±0.01 (0.13-0.40)	0.22±0.02 (0.13-0.46)	0.20±0.02 (0.11-0.33)	>0.05



Şekil 3.10. Ekokardiyografi ve monitörizasyon



Şekil 3.11. Kontrol grubu bir buzağıda M-mode ile sistolik fonksiyonları (sol) ve EPSS (sağ) ölçümleri



Şekil 3.12. Şiddetli sepsisli bir buzağıda M-mode ile sol ventrikül sistolik fonksyonları (sol) ve EPSS (sağ) ölçümleri. Bu buzağıda EF<%30 ve EPSS>0.88 cm olması sistolik disfonksiyonu olarak değerlendirildi.



Şekil 3.13. Şiddetli sepsisli bir buzağıda M-mode ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları (sol) ve aortik kapak sistolik zaman intervallerin (sağ) ölçümleri. Bu buzağıda herhangi bir sistolik disfonksiyonu tespit edilmedi

EF, HR, EDVI ve CI ile ilgili bireysel değerler göz önüne alındığında çalışmanın 0'ıncı saatinde; deneme grubunda 7 buzağıda hiperdinami, 1 buzağıda hipodinami ve 12 buzağıda normodinami belirlendi (Çizelge 3.4).

EF, HR, EDVI ve CI ile ilgili bireysel değerler göz önüne alındığında çalışmanın 6'ıncı saatinde; deneme grubunda 3 buzağıda hiperdinami, 4 buzağıda hipodinami ve 13 buzağıda normodinami belirlendi. Bu buzağıların EF, HR, EDVI ve CI'e göre dağılımları Çizelge 3.5'te sunuldu.

Çizelge 3.4. Deneme grubu buzağıların 0'ıncı saatte EF, HR, EDVI ve CI'e göre dağılımları.

3 hiperdinami; EF >72 Yüksek HR > 140 (düşük preload EDV < 49 + düşük CI <3514)
2 hiperdinami; EF >72 Normal HR 100- 140 (düşük preload EDV < 49 + düşük CI <3514)
2 hiperdinami; EF >72 Düşük HR <100 (düşük preload EDV <49 + düşük CI <3514)
2 normodinami; EF 50-72 Yüksek HR > 140 (düşük preload EDV < 49 + düşük CI <3514)
3 normodinami; EF 50-72 Düşük HR <100 (düşük preload EDV <49 + düşük CI <3514)
7 normodinami; EF 50-72 Normal HR 100-140 (düşük preload EDV <49+düşük CI <3514)
1 hipodinami; EF <50 Düşük HR <100 (düşük preload EDV < 49 + düşük CI <3514)

Çizelge 3.5. Deneme grubu buzağıların 6'ıncı saatte EF, HR, EDVI ve CI'e göre dağılımları.

3 hiperdinami; EF >72 Yüksek HR > 140 (düşük preload EDV <49ml + düşük CI <3514)
2 normodinami; EF 50-72 Yüksek HR > 140 (düşük preload EDV <49 + düşük CI <3514)
1 normodinami; EF 50-72 Düşük HR <100 (düşük preload EDV <49 + düşük CI <3514)
4 normodinami; EF 50-72 Normal HR 100-140 (düşük preload EDV <49+düşük CI <3514)
6 normodinami; EF 50-72 Normal HR 100-140 (normal-yüksek preload > 49 EDV +normal-yüksek CI > 3514)
4 hipodinami; EF <50 Düşük HR <100 (düşük preload EDV <49 + düşük CI <3514)

Çalışmanın 72. saatinde deneme grubu buzağıların 12'sinde de EDVI düşük (<49 ml) olarak bulunurken, 7 buzağıda CI kontrol grubu değerlerindeydi (CI> 3514).

3.3 Hematolojik Bulgular

Deneme grubu buzağıların 0. saatinde total lökosit sayısı kontrol grubu buzağılara kıyasla yüksekti ($p<0.05$). Deneme grubu buzağılarda tedaviyi takiben lökosit sayısında azalma gözlendi. Kontrol grubuyla deneme grubu arasındaki lenfosit sayısında genelde farklılık göstermezken ($p>0.05$), sadece 0. saat ile 6. saat arasında önemli farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Deneme grubu buzağıların 0. saatindeki monosit sayısı, kontrol grubu buzağılarına göre daha yüksekti ($p<0.05$). Deneme grubunun granulosit sayısı ilk 24 saatte, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca granulosit sayısı 48. ve 72. saatlere kıyasla 0. saate daha yüksekti ($p<0.05$). Tedavi öncesi 0. saatinde eritrosit sayısı (RBC), tedavi sonrası 6. saate göre yüksek ve istatistiki olarak önem göstermiştir ($p<0.05$) (Çizelge 3.6).

Eritrositin ortalama hacmi (MCV) kontrol grubunda deneme grubu buzağılarına göre düşüktü ($p<0.05$). Kontrol grubu buzağıların hematokrit değeri (HCT), deneme grubun 0. saatine göre düşük ve istatistik açısından önemlilik gösterdi ($p<0.05$). Kontrol grubu buzağıların MCHC değeri, deneme grubu buzağıların tüm saatlerine göre yüksekti ve anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Kontrol ve deneme grubu buzağıların hemogram bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
Lökosit (m/mm^3)	8.94d (6.48-12)	17.82a (4.31-39.43)	13.99ab (1.3-38.27)	14.69a (9.02-76.85)	11.72bc (6.49-27.04)	11.18bcd (4.71-26.23)	<0.003
Lenfosit (m/mm^3)	2,34ab (1.29-4.49)	3,70a (1.34-23.45)	2,30b (0.66-19.15)	2,80ab (1.29-84.90)	2,99ab (1.66-8.53)	3,59ab (1.46-18.04)	>0.05
Monosit (m/mm^3)	0.34±0.03b (0.19-0.54)	0.61±0.07a (0.23-1.39)	0.39±0.04ab (0.1-0.98)	0.53±0.05ab (0.19-1.05)	0.43±0.06ab (0.18-0.95)	0.54±0.06ab (0.15-0.85)	>0.05
Granülosit (m/mm^3)	2.66±017c (3.02-3.20)	15.75±2.13a (2.35-37.86)	11.65±1.81ab (0.54-34.99)	11.94±1.36ab (3.21-27.67)	8.19±1.25bc (4.2-22.34)	8.26±1.52bc (2.82-21.2)	<0.015
RBC (m/mm^3)	8.00±0.40ab (6.06-9.89)	10.12±0.50a (5.83-13.36)	7.72±0.47b (3.9-11.59)	8.59±0.51ab (4.67-12.57)	8.45±0.49ab (4.7-12.21)	8.19±0.50ab (5.39-12.35)	<0.008
MCV (fl)	33.36±1.21b (27.20-38.90)	38.16±0.80a (33.5-46.5)	37.60±0.82a (32.4-46.2)	37.55±0.85a (31.5-45.4)	36.92±0.76a (32.2-43.1)	37.20±0.90a (31.9-42.7)	<0.020
Hct (%)	27.03±2.16b (17.30-35.90)	38.86±2.34a (19.5-58.5)	29.33±2.14ab (12.9-47.9)	32.50±2.32ab (16.9-52.9)	31.27±2.08ab (17.2-46.7)	30.50±2.19ab (19.8-48.5)	<0.009
MCH (pg)	12.62±0.43 (10.80-14.20)	12.83±0.25 (10.6-15.4)	13.00±0.41 (10.2-18.1)	12.41±0.37 (8.1-14.9)	12.70±0.28 (11-14.6)	12.42±0.24 (10.8-13.5)	>0.05
MCHC (g/dl)	38.08±0.35a (36.40-40.40)	33.86±0.54b (28.3-36.9)	34.74±0.65b (29.2-43.1)	33.38±0.99b (22.1-41.5)	34.65±0.78b (29.6-40.1)	33.66±0.72b (30.5-40.4)	<0.003
Hb (g/dl)	10.29±0.81 (6.60-13.70)	13.12±0.76 (6.8-19.2)	10.17±0.73 (4.6-15)	10.78±0.74 (5.8-15.5)	10.76±0.70 (6.9-16.5)	10.21±0.68 (7-16.10)	<0.031

3.4 Kan Gazları Bulguları

Deneme grubu buzağıların tedavi öncesi kan pH'sı kontrol grubu buzağılarına göre düşüktü ($p<0.05$). Tedaviyi takiben deneme grubu buzağıların kan pH'sı kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte, istatiksel fark yoktu ($p>0.05$). Parsiyel Oksijen Basıncı (PO_2), deneme grubu buzağıların 0. ve 6. saatlerinde kontrol grubuna yakın bir seyir izlerken, tedavinin 24., 48. ve 72. saatlerinde gittikçe önemli düşüş gösterdi ($p<0.05$). Sodyum (Na), deneme grubu buzağıların 0. ve 6. saatlerinde kontrol grubuna yakın bir seyir gösterirken, tedavinin 24., 48. ve 72. saatlerinde gittikçe artış gösterdi ($p<0.05$). Potasyum (K), deneme grubu buzağıların 0'ıncı saatinde, kontrol grubu ve deneme grubun diğer saatlerine göre daha yüksekti ve istatiksel açısından anlamlılık gösterdi ($p<0.05$). Kontrole göre denem grubunun 0. ve 6. saatlerinde laktat seviyesi yüksekken, tedavinin diğer saatlerinde düşüş gösterdi ($p<0.05$). Deneme grubu buzağıların 0. ve 6. saatlerinde bikarbonat (HCO_3) seviyesi kontrol grubu buzağılarına göre düşüktü ve istatistik açısından önemli farklılık gösterdi ($p<0.05$). Baz açığı (BE), deneme grubu buzağıların 0. saatinde, kontrol grubu buzağıları ve deneme grubunun diğer tedavi saatlerine göre daha düşük ve önemli farklılık gösterdi ($p<0.05$). Deneme grubu buzağılarındaki oksijen saturasyon ($\%SO_2$) değeri, tedavi boyunca kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0.05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Kontrol ve deneme grubu buzağıların kan gazları bulgular

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
pH	7.38±0.00a (7.357.42)	7.00±0.03b (6.80-7.25)	7.28±0.01a (7.05-7.39)	7.29±0.01a (7.147.45)	7.28±0.02a (7.11-7.42)	7.31±0.02a (7.16-7.44)	<0.001
PCO_2(mmHg)	44.20±1.10 (37-47)	51.50±2.59 (31-44)	47.35±1.28 (35-58)	51.64±1.65 (43-65)	49.64±1.31 (42-58)	50.41±2.49 (41-66)	>0.05

Çizelge 3.7 (Devam). Kontrol ve deneme grubu buzağıların kan gazları bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
PO_2(mmHg)	32.50±0.6a (30-35)	26.35±1.9ab (15-21)	26.75±2.25ab (14-56)	24.05±1.48b (15-34)	23.07±1.78b (14-35)	22.25±1.89b (14-35)	<0.29
Na(mmol/L)	146.20±0.92c (143-152)	142.40±1.97c (127-159)	151.75±1.51bc (136-165)	160±2.22ab (145-183)	160.35±2.58ab (143-176)	162.16±4.32a (139-197)	<0.001
K(mmol/L)	3.95±0.10b (3.2-4.4)	6.25±0.31a (4-9.4)	4.51±0.25b (2.7-6.9)	4.20±0.26b (2.1-6.7)	4.49±0.29b (2.4-6.1)	4.75±0.23b (3.4-5.7)	<0.001
Laktat(mmol/L)	1.16±0.15b (0.5-2.2)	5.31±0.99a (0.4-15)	5.95±1.06a (0.7-15)	3.31±0.58ab (0.7-8.2)	2.77±0.54ab (0.6-6.7)	2.70±0.68ab (0.5-7.2)	<0.002
HCO_3(mmol/L)	27.99±1.37a (20.40-33.60)	13.61±1.34c (5.2-26.4)	22.66±0.99b (13.8-30.3)	25±0.90ab (20.7-32.7)	23.67±1.22ab (15.9-30.6)	25.60±1.30ab (15.7-32.3)	<0.001
BE (mmol/L)	4.14±0.61a (1,60.60-8)	-17.36±1.74c (-2.7- -26.2)	-4.02±1.13b (-16.4-4.5)	-1.92±1.01b (-7.9-7.5)	-3.23±1.47b (-13.1-4.2)	-0.95±1.44ab (-12-6.6)	<0.001
SO_2(%)	70.30±1.24a (65-77)	24.05±4.27b (6-74)	39.75±4.70b (8-86)	35.29±3.97b (13-69)	32.57±4.30b (11-64)	32.25±4.27b (11-64)	<0.001

3.5 Biyokimyasal Analiz Bulguları

BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, TP ve albumin değerleri Çizelge 3.8'de sunuldu. Deneme grubu buzağıların BUN değeri, kontrol grubuna göre tüm saatlerde yüksek ve istatiksel açısından anlamlı bulundu ($p<0.05$). Deneme grubu buzağıların kreatinin değeri, 0. ve 6. saatlerde kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$), fakat tedaviye ragmen bazı buzağılarda kreatinin değeri oldukça yüksek seyretti. Deneme grubu buzağıların 0. saat AST değeri, kontrol buzağılarına yakın

seyrederken, diğer tedavi saatlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükselme gösterdi ($p<0.05$). Kontrol grubu buzağıların ALT değeri, deneme grubu buzağılarına göre önemli derecede düşükken ($p<0.05$), tedavi öncesi ALT değeri, tedavi sonrası 24., 48. ve 72. saatlerine göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu albumin değeri, tedavinin 6. saati ile anlamlı fark gösterirken ($p<0.05$), tedavinin diğer saatleri ile farklılık göstermedi. Ayrıca tedavi öncesi 0. saat albumin değeri 48. ve 72. saatlerle farklılık göstermezken, 6. ve 24. saatlerle önemli farklılık gösterdi ($p<0.05$). Total protein değeri kontrol grubu ile deneme grubunun 0. saati ile anlamlı farklılık göstermezken, 6. saatte azalmayla birlikte istatiksel açısından önemli farklılık gösterdi ($p<0.05$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Kontrol ve deneme grubu buzağıların serum biyokimyası bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
BUN (mg/dl)	8.90±1.37b (3-17)	54.55±5.92a (19-111)	48.25±4.93a (20-89)	45.29±4.46a (23-91)	44.64±5.99a (19-100)	48.25±8.18a (10-97)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.14±0.08b (0.7-1.6)	3.99±0.57a (0.8-9.9)	3.50±0.52a (0.8-8.6)	2.82±0.53ab (1-9.9)	2.57±0.41ab (0.9-5.8)	2.54±0.49ab (0.7-6.1)	<0.014
AST (U/L)	48.5±3.42b (41-76)	134.40±19.91ab (2-361)	195.30±24.88a (3-509)	242.58±30.05a (2-536)	208±30.59a (6-386)	207.75±25.59a (53-319)	<0.001
ALT (U/L)	12,50c (10-22)	38,00b (8-92)	39,50ab (13-145)	76,00a (34-392)	80,5a (34-435)	75,50a (18-306)	<0.002
ALP (U/L)	484±68.51 (233-877)	609.15±74.13 (113-1320)	488.40±57.01 (104-979)	475.47±54.77 (210-865)	444.42±40.4 (216-717)	403.58±39.96 (207-642)	>0.05
Albumin (g/dl)	3.46±0.10 ab (2.9-4)	3.58±0.14 a (2.1-4.4)	2.72±0.08 c (2.1-3.3)	3.07±0.09 bc (2.4-3.7)	3.25±0.10 ab (2.3-3.6)	3.27±0.10 ab (2.8-3.9)	<0.001

Çizelge 3.8 (Devam). Kontrol ve denem grubu buzağıların serum biyokimyası bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)					P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	48. (n:14)	72. (n:12)	
GGT (IU/L)	62,50a (43-97)	66,00a (0-1064)	44,00a (19-873)	54,00a (19-613)	101,00a (26-545)	54,00a (36-368)	>0.05
Protein (g/dl)	6.16±0.23a (5-7.5)	5.64±0.37a (3.1-9.7)	4.24±0.21b (2.6-6.5)	4.93±0.25ab (3.5-7.2)	5.25±0.29ab (3.5-7.6)	5.09±0.22ab (4-6.4)	<0.001

3.6 Koagülasyon Profili

Kontrol grubu ve deneme grubu buzağıların koagülasyon parametreleri Çizelge 3.9'da sunuldu. PT zamanı, kontrol grubu buzağılarıyla deneme grubu buzağıların 0., 6., ve 24. saatlerinde farklılık göstermezken, 72. saatinde anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$). APTT zamanı, kontrol grubu buzağılarıyla deneme grubu buzağıların 0., 6., ve 24. saatlerinde farklılık göstermezken, 72. saatinde anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$). Fibrinojen, deneme grubu buzağıların 24. ve 72. saatlerinde kontrol grubu buzağılarına göre daha düşük seyretti ve anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Ayrıca deneme grubu buzağılarında fibrinojen giddikçe azalma göstererek, 72. saatte en düşük seviyede olmakla bereber 0. saate göre istatistik açıdan farklılık gösterdi ($p<0.05$). Antitrombin III, deneme grubu buzağıların 24. ve 72. saatlerinde daha düşük ölçüldü ve kontrol grubu buzağıları ile anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Ayrıca deneme grubu buzağıların 72. saatinde ATIII en düşük seviyede olmakla beraber, 0. saate göre anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Trombosit sayısı ve D-dimer değerlerinde herhangi bir istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Kontrol ve deneme grubu buzağıların koagülasyon profil bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)				P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	72. (n:12)	
PT (saniye)	68.53± 3.29b (55.60-89.30)	67± 3.03b (51.10-93.40)	73.79± 3.59b (47.20-115.60)	78.90± 3.87b (47.10-108.20)	101.76±6.60a (81.60-117.30)	<0.001
APTT (saniye)	83.73± 3.89b (69.10-105.30)	84.34± 2.79b (65.10-108.30)	92.51± 3.27b (66.50-121.20)	95.90± 3.77ab (72.30-121.20)	109.45±6.20a (75.20-126.30)	<0.001
Fibrinojen (mg/mL)	280.38± 28.51a (162.80-412.40)	213.93± 18.18ab (101.70-412.60)	187.03±18.82abc (78.30-352.60)	151.93±16.36bc (73.50-201.60)	106.62±18.70c (58.80-151.50)	<0.001
D-dimer (µg/mL)	0.15± 008 (0.12-0.19)	0.14± 0.004 (0.11-0.18)	0.15± 0.006 (0.12-0.21)	0.16± 0.004 (0.12-0.19)	0.15± 0.006 (0.11-0.19)	>0.05
Antitrombin III (%)	52.42± 2.74a (38.20-63.50)	51.86± 2.94a (29.60-72.50)	43.97± 2.90ab (20.60-64.10)	37.80± 3.42bc (10-62.50)	28.89± 4.79c (10-56.20)	<0.001
Trombosit (m/mm3)	393.90±60.24 (180-771)	395.25±65.24 (93-1272)	330.95±40.02 (70-688)	371.29±58.11 (138-1154)	342.91±54.34 (122-748)	>0.05

Bireysel değerler göz önüne alındığında çalışma süresince PT, APTT, fibrinojen, ATIII, trombosit ve D-dimer değerlerinin kontrol grubu değerlere göre farklı olan deneme grubu buzağı sayıları Çizelge 3.10'da sunuldu.

Çizelge 3.10. Deneme grubu buzağılarında saatler arası koagülasyon parametrelerinde bireysel farklılıklar

Parametre	Örnek alma zamanı (deneme grubu)			
	0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	72. (n:14)
PT (>90 sn)	2	1	4	10
Fibrinojen (<162 mg/mL)	6	6	9	10
APTT (>106 sn)	2	3	5	8
Trombosit (<180 mm^3)	1	4	2	2
ATIII (<%39)	6	8	7	8
D-dimer (>0.19 µg/mL)	-	2	-	-

3.7 Kardiyak Biyomarkerlar

Kontrol ve deneme grubu buzağıların kardiyak biyomarkır değerleri tablo 3.11'de verildi. Deneme grubu buzağılarda CK-MB değeri kontrol grubu buzağılara göre yüksek belirlendi ($p<0.001$). Troponin T, deneme grubu buzağıların 6. ve 72. saatlerinde kontrol grubu buzağılarına göre daha yüksekti ve istatistik açısından anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Kontrol ve deneme grubu buzağıların kardiyak biyomarkırları bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Örnek alma zamanı (deneme grubu)				P value
		0. (n:20)	6. (n:20)	24. (n:17)	72. (n:14)	
Troponin I (ng/ml)	12.80 (2.80-232.80)	50.50 (3.40-472.10)	53.65 (2.50-354.30)	33.10 (6.20-359.20)	51.40 (3.40-163.30)	>0.05
Troponin T (ng/ml)	222.60±28.29b (62-312)	255.72±19.28ab (79-386)	309.79±16.21a (192-435)	274.26±19.63ab (128-418)	307.98±22.98a (167-410)	<0.05
CK-MB (U/L)	72,5c (29.9-110.9)	176,1a (12-2228)	185,9a (81.1-1749.5)	149,2ab (44.6-838.4)	92,00b (51.60-1513.30)	<0.001

3.8 Bivariete Analizler

Deneme grubu buzağılarda MAP ile vücut sıcaklığı arasında pozitif, mental durum, dehidrasyon ve KDZ arasında negative korelasyon belirlendi (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Deneme grubu buzağılarında MAP ile Pearson korelasyon testi

Değişken	**Pearson test**	**P**
Vucut sıcaklığı	0.408	0.001**
Mental durumu	-0.519	0.001**
Dehidrasyon	-0.464	0.001**
KDZ	-0.435	0.001**

Deneme grubu buzağılarda HR ile EF, CI, EPSS PEP/ET arasında pozitif, PEP, ESVI ve troponin T arasında negative korelasyon belirlendi (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Deneme grubu buzağılarında HR ile Pearson korelasyon testi

Değişken	**Pearson test**	**P**
EDVI	-0.152	0.145
EF	0.238	0.022
CI	0.279	0.007
EPSS	0.233	0.026
ET	-0.783	0.001
PEP	-0.247	0.017
PEP/ET	0.457	0.001
ESVI	-0.231	0.026
CK-MB	-0.024	0.817
Troponin I	0.030	0.792
Troponin T	-0.235	0.037

Deneme grubu buzağılarda CI ile EDVI, EPSS arasında pozitif, ET ve ESVI arasında negative korelasyon belirlendi (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Deneme grubu buzağılarında CI ile Pearson korelasyon testi.

Değişken	Pearson test	P
EDVI	0.835	0.001
EF	0.134	0.200
EPSS	0.470	0.001
ET	-0.333	0.001
PEP	-0.157	0.132
PEP/ET	0.120	0.251
ESVI	-0.540	0.001
CK-MB	-0.080	0.447
Troponin I	0.001	0.995
Troponin T	0.033	0.773

Deneme grubu buzağılarda EDVI ile CI, EF, EPSS ve ESVI arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. Deneme grubu buzağılarında EDVI ile Pearson korelasyon testi.

Değişken	Pearson test	P
CI	0.835	0.001
EF	-0.235	0.023

Çizelge 3.15 (Devam). Deneme grubu buzağılarında EDVI ile Pearson korelasyon testi.

Değişken	Pearson test	P
EPSS	0.647	0.001
ET	0.022	0.836
PEP	-0.118	0.259
PEP/ET	-0.119	0.256
ESVI	0.875	0.001
CK-MB	0.076	0.469
Troponin I	0.001	0.991
Troponin T	0.120	0.293

Deneme grubu buzağılarda CK-MB ile Troponin I arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.16).

Çizelge 3.16. Deneme grubu buzağılarında CK-MB ile Pearson korelasyon testi.

Değişken	Pearson test	P
Troponin I	0.280	0.013
Troponin T	0.201	0.075

Deneme grubu buzağılarda PT ile APTT, ATIII arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.17)

Çizelge 3.17. Deneme grubu buzağılarında PT ile Pearson korelasyon testi.

Değişken	**Pearson test**	**P**
APTT	0.801	0.001
Fibrinojen	-0.187	0.119
D-dimer	-0.182	0.130
Antitrombin III	-0.383	0.001
Trombosit	0.108	0.370

3.9 Tedavi Sonuçları

Çalışmada ŞS ve SŞ buzağılara ortalama 8.2±2.98 L (maksimum verilen sıvı volümü 14 L) sıvı verildi. Bu buzağıların biri (%5) tedaviye cevap vererek 72. saatin sonunda taburcu edildi. Diğer buzağılardan 3'ü 6. saatte, 3'ü 24. saatte, 2'si 48. saatte ve 11'i 72. saatin sonunda öldü.

4. TARTIŞMA

4.1 Klinik Sepsis

Sepsis olan hastalarda kardiyovasküler disfonksiyonun başlangıç karakterizasyonu, fiziksel muayenede SŞ'li hastalarda belirlenen klinik bulgu yapısına göre yapılır (Rabuel ve Mebazaa 2006). Sıcak şok ve soğuk şok olmak üzere iki farklı klinik görünüm sözkonusudur. Sıcak şok ateş, güçlü nabız, deride kızarıklık, oliguri ve hipotansiyonla karakterize iken, soğuk şok hipotansiyon, nemli cilt, zayıf nabız ile seyir eder ve hastalık daha şiddetlidir. Diğer taraftan, SŞ'den ölen hastaların son dönemlerinde gelişen soğuk şoklara benzer sürecin geliştiği belirtilmiştir. Soğuk şokta kardiyak output düşük ve sıcak şokta yüksektir (Rabuel ve Mebazaa 2006). Sunulan bu çalışmada deneme grubu buzağıların hepsinde hipotermi, hipotansiyon, kapillar dolum süresinde uzama, hipokinetik nabız, çeşitli derecelerde diyare ve depresif ve komatöz tablo vardı. Deneme grubu buzağılarda MAP ile vücut sıcaklığı arasında pozitif, mental durum, dehidrasyon ve KDZ arasında negatif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.12). Deneme grubu buzağıların 0. saatte CI değerleri düşüktü (<3514 ml). Tüm bu bulgular deneme grubu buzağılarda soğuk şok dönemi olduğunu göstermektedir. Hipotansif olan tüm ŞS'li deneme grubu buzağılarda uygulanan bir bolus sıvı tedavisi sonucu sadece 2 buzağıda hipotansiyonun ortadan kalkmaması bu 2 buzağıda SŞ'nin geliştiğini göstermektedir.

4.2 Kan Basıncı (BP) ve Sentral Venöz Oksijen Saturasyonu ($Scvo_2$)

Doku oksijenizasyonunu gösteren parametreleri en iyi şekilde 2 kategoride sınıflandırmak mümkündür: Mikrovasküler ve makrovasküler parametreler (Trzeciak ve Rivers 2005). Makrovasküler parametreleri kan basıncı (BP), sentral venöz basıncı (CVP) ve idrar çıkışı gibi kardiyopulmoner durumunu gösteren sistemik değerlerdir. Mikrovasküler parametreleri, doku oksijenizasyonuyla ilgilidir ve laktat, laktat klirensi, sentral venöz oksijen satürasyonu (Scvo2) ve baz açığı (BE) gibi parametreleri içermektedir (Prittie 2006). Hipotansiyon, ortalama arter basıncının (MAP) 60-65 mmHg'nin altında olmasıyla belirlenir. Bu sınırda, renal ve serebral otoregülasyon bozulur ve bu organlara kan akışı sistemik basınca bağımlı hale gelir. Kritik hastalarda, hipotansiyon yaygın bir komplikasyondur ve hipovolemi, yetersiz kardiyak output veya vazodilatasyon gibi durumlarda ortaya çıkabilir (Butler 2011).

Bu çalışmada deneme grubu buzağılarda 0'ıncı saatte MAP (54.33± 1.7 (46-66)) ($p < 0.001$) ve sentral venöz oksijen saturasyon ($Scvo_2$) (24.05±4.27 (6-74)) ($p<0.001$) değerleri düşüktü. Bu bulgular deneme grubu buzağılarında mikrovasküler ve makrovasküler bozuklukların gelişmiş olduğunu göstermektedir.

4.3 Sepsiste EKO

Ekokardiyografi, standart 2-D ve Doppler metodları ile kardiyak outputun hesaplanmasını sağlar. Ekokardiyografi insan hekimliğinde dolaşım yetmezliği olan hastalarda teşhis, takip ve tam bir hemodinamik değerlendirme için ideal klinik aygıt olarak kullanılmaktadır. Ayrıca sepsiste de gerçek zamanlı anatomik ve fonksiyonel kardiyak değerlendirmeye imkan sağlar (Vincent ve Weil 2006, Wiedemann ve ark 2006). Diğer taraftan yoğun bakım ünitelerinde hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda, örneğin sepsiste sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunun belirlenmesi gibi kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmede yararlı bir araçtır (Brown ve ark 2012). Bu çalışmada da veteriner hekimliğinde ekokardiyografinin buzağı yoğun bakım ünitelerinde noninvaziv olarak hasta takibinde ve tedavinin yönlendirilmesinde oldukça pratik ve yararlı olduğu belirlendi. Ayrıca ekokardiyografinin SŞ'li hastaların sol ventriküler sistolik disfonksiyonlarının belirlenmesinde doğru bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

4.4 Septik Kardiya

Kardiovasküler sistemin bir parçası olan kalp pompaladığı kan miktarı hem kardiyak hem de kalp dışı etkenlerden etkilenmekedir. Sepsiste kardiyovasküler problemlere preload (EDV-I), afterload (kan basıncı, LVESV-I) ve kontraktilite (stroke volüm, sistolik zaman intervalleri (STI)) ve bunlarla ilişkili olarak hiperkinetik/hipokinetik fazlar düşünülerek değerlendirmek daha akılcı bir yaklaşımdır. Çoğu klinisyenler kardiyak outputu belirlemede kullanılan kalp vuru sayısı, kontraktilite, preload ve afterload gibi dört faktörün önemini bilmelerine rağmen, bu dört faktörün uygulanabilirliği ve pratikte kullanımı üzerine tam olarak odaklanmamışlardır (Vincent 2008).

4.5 Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarının takip edilmesi, kardiyak fonksiyon ve kritik hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamada yardımcıdır. Sepsis/septik şokta gelişen sistolik disfonksiyonun ve tedavinin belirlenmesinde preload (volüm), afterload (kan basıncı) ve kontraktilite (stroke volüm) başlıca değerlendirilmesi gereken fonksiyonlardır (Constable 1999, Griffee ve ark 2010). Çoğu çalışmalarla, SŞ'de sol ventrikülün intrinsik kontraktilite bozukluğu belirlenmiştir. Ekokardiyografi, septik kardiyomyopatinin değerlendirilmesinde ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında daha iyi bir yöntemdir (VieillardBaron ve ark 2003, VieillardBaron, 2011). Bu çalışmada sol ventriküler (LV) sistolik fonksiyon; Teicholz metod ile sol ventriküler EF, EDVI, ESVI, kardiyak indeks (CI), E noktası septal ayrılma (EPSS), M-mod aortik kapak sistolik zaman intervalleri (STI); sol ventriküler ejeksiyon zamanı (ET), sol ventriküler pre-ejeksiyon süresi (PEP), sol ventriküler pre-ejeksiyon süresi/ejeksiyon zamanı oranı (PEP/ET) verileriyle değerlendirildi.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol sonu hacminin ne kadarının ejeksiyona uğradığını veya her kontraksiyonda LV'den ne kadarının pompalandığını basit bir şekilde ölçmektedir. Üç primer faktör (preload, afterload ve kontraktilite) aynı zamanda EF'yi etkiler. Çalışmada kontrol ve deneme grubu buzağılar arasında EF'de herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Kardiyak hastalık olmayan olgularda, sepsiste miyokardiyal disfonksiyonun sol ventrikül EF'nin %45-55'in altında olması halinde kardiyak fonksiyonun düzelebileceği görüşü bir kısım araştırma sonucunda ileri sürülmüştür. Ancak, sepsiste miyokardiyal disfonksiyonun prognostik göstergesi ve mortalite oranı üzerine farklı veriler de vardır (Parker ve ark 1984, Parrillo 1993, VieillardBaron ve ark 2008, Furian ve ark 2011). SŞ olan hastalarda reversible miyokardiyal depresiyon ilk olarak Parker ve ark (1984) tarafından radionuclide cineangiography yöntemi kullanılarak ortaya konulmuştur. 20 vaka incelemiş ve ejeksiyon fraksiyonunun <%45 olmasıyla belirlenen sol ventrikül sistolik disfonksiyonun insidansının %65 olduğu belirlenmiştir. Jardin ve ark (1990) TTE kullanarak benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Francios ve ark (1999) SŞ'li 90 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada tüm hastalara mekanik ventilasyon ve sıvı tedavisine ilaveten inotrop/vazopresör tedavisi uygulayarak sistolik arter basıncını 90 mmHg'nin üzerinde tutmaya çalışmışlardır. Monitorizasyonla

hemodinamik destek sağlanan 34 hastanın iyileştiği (Grup 1), 56 hastanın ise öldüğünü (28 tanesi dolaşım yetmezliği, 28 tanesi akut solunum distresi veya multiorgan disfonksiyon sendromu) belirlemişlerdir (Grup 2). 90 vakanın tamamında sol ventrikül diyastol sonu hacminin normal değerlerde olduğu, ancak Grup 2'nin Grup 1'den daha küçük olduğu ve tedaviye rağmen değişmediği bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında tüm hastalarda (n:90) LVEF'nin önemli oranda düşük ve sol ventrikül strok volümünün (LVSV) azalmış olduğu, Grup 1'deki hastalarda (n:34) LVEF'nin önemli oranda düzelme göstererek LVSV'de yükselmeyle sonuçlandığı belirtilmiştir. Jardin ve ark (1999) SŞ'li hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile yapılan longutidunal çalışmada, sol ventriküler EF'nun tüm hastalarda önemli oranda düştüğünü ve bu durumun sol ventriküler SV'de ciddi azalmaya neden olduğunu tesbit etmişlerdir. Fakat yaşayanlarda monitorizasyon periyodunda sağlanan hemodinamik destekle EF ve SV'de önemli iyileşme gözlemişlerdir. VieillardBaron ve ark (2008) tarafından yapılan transesophageal ekokardiyografik (TEE) çalışmada, global sol ventrikül hipokinezi insidansının %60 olduğu belirlenmiştir. Çoğu vakada, hastaların ilk muayenesinde ventriküler disfonksiyon gözlenmiştir. Bouhemad ve ark (2009) TEE ile takip edilen bir grup SŞ'li hastada, akut ve geri dönüşümlü sol ventrikül dilatasyonuyla birlikte sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gözlemlemiştir. Yapılan bu çalışmada ise deneme grubu buzağıların tedavi öncesi (0 değeri) muayenelerinde sadece 1 buzağıda EF <50 olurken, 6. saatteki muayenede 4 buzağıda EF <50 olarak belirlendi ve bu buzağılarda hem EDVI hem de CI düşüktü. Bu buzağıların yapılan 2-D ilk muayenelerinde en karakteristik bulgular ventriküllerin küçük olması, psödohipertrofi görünümü ve öpüşen ventriküler görüntüydü. Ventriküller diğer bir ifadeyle patlak top görünümündeydi. Ayrıca, transtorasik EKO muayenelerde hiçbir buzağıda LV dilatasiyonu belirlenmedi. Benzer sonuçlar insanlardaki SŞ modeline benzeyen hayvan modellerinde de belirlenmiştir. Köpeklerde yapılan SŞ modellemesinde, Natanson ve ark (1989) sol ventrikül intrinsik performansının tüm hayvanlarda deprese olduğu ve volüm tedavisiyle düzelmediğini ortaya koymuşlardır. Parker ve ark (1984) çalışmalarında, sol ventrikül kompliyansında dev bir artış sonucu sol ventrikülde %100'den fazla dilatasyonun geliştiğini öne sürmüşlerdir. Bu etkileyici sol ventrikülde preload adaptasyonu hiç bir zaman diğer çalışmalarla onaylanmamıştır ve kardiyopulmöner kateter kullanımında bir teknik hata ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ekokardiyografi ile yapılan çoğu çalışmada sol ventrikül EF'sinde azalma olan

hastalarda, EF korunmuş hastalara göre sol ventrikül hacminde sadece hafif bir artışın olduğunun ortaya konulması, bu hastalarda sol ventrikül kompliansında hafif bir artışın şekillendiğini göstermektedir (VieillardBaron ve ark 2001, EtchecoparChevreuil ve ark 2008, Bouhemad ve ark 2009). Bu çalışmada deneme grubu buzağıların tedavi öncesi (0 değeri) muayenelerinde 19 buzağıda, 6. saatteki muayenede 16 buzağıda EF >50 olarak belirlendi. Bu buzağılarda hem EDVI hem de CI düşüktü. EtchecoparChevreuil ve ark (2008) sepsisin akut fazında sıvı ve vazopresör ile tedavi edilen hastalarda gerçek sol ventrikül dilatasyonunun ender olduğunu göstermişlerdir. Doppler Eko teknikleri ile yapılan başka çalışmalarda sepsisli hastalarda sol ventrikülün dilatasyonu ile iyileşme arasındaki ilişki red edilmiş, sol ventrikül disfonksiyonu ile iyileşme arasındaki ilişki onaylanmıştır (ViellillardBarrron ve ark 2008). Çoğu klinisyen, SŞ'li hastaların sol ventriküler kontraksiyonunu değerlendirmek için, EF gibi yüke bağlı parametreleri rutinde kullanmaktadır. Sol ventrikülün EF'nu değerlendirmek kolay olsa da, sol ventrikül ve arter sistemi ile ilişkili olduğu için vücuttaki yük şartlarından etkilenebilir. Sol ventrikül EF'si, sol ventrikül afterload ve kontraktilitesi arasındaki eşleşmeyi yansıtır. Bu nedenle, sepsis gibi durumlarda arteriyel tonus şiddetli deprese olduğu için EF normal olabilir. Aslında EF, etkili sol ventrikül diyastolik annular hareket ve hızın arasındaki ilişki sonucu da oluşabilir. Bu yüzden, önceden de belirtildiği gibi arteriyel tonusun ciddi bir şekilde azalmış olduğu septik hastalarda EF normal bulunabilir. Bu göz önünde bulundurularak, septik hastalarda sol ventrikülün EF'si, sol ventrikül intrinsik kontraktilitesinden ziyade daha çok vasküler tonusta azalmanın markerı olarak düşünülmektedir (Jardin ve ark 1990). Bu çalışmanın sonucuna göre EF düşük olan hastalarda iyileşmenin daha iyi olduğunu söylemekten ziyade, yüksek mortalite oranının persiste şiddetli vazoplegi ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada LVEF'nun bireysel hastalarda prognozun tahmininde iyi bir gösterge olmadığı sonucuna varılmıştır. Aksine, başlangıçta EF daha düşük olan buzağılar iyileşmemiştir. Bu bulgunun ilk açıklaması, SŞ'li hastalarda sistemik vasküler rezistansta azalma olduğu için sol ventriküle geri dönen kan miktarı azalır ve bu yüzden EF, sol ventrikülün sistolik fonksiyonunun gerçekci bir göstergesi olarak kullanılamaz olmasıdır. Bu yüzden normal EF bulgusu, arterial rezistansın azalması ile beraber sol ventrikül sistolik fonksiyonun deprese olduğunu da gösterebilmektedir.

4.6 Sistolik ve Diyastolik Volüm İndeksleri

Bu indeksler, köpeklerin büyüklüğüne bakılmaksızın ventriküler diyastolik veya sistolik volümlerini karşılaştırmak için kullanılır. M-mod ile bütün ırk ve büyüklükteki köpekler için sistolik volüm indeksi (ESV-I) <30 ml/m^2 ve diyastolik volüm indeksi (EDV-I) <100 ml/m^2 normal olarak kabul edilir (Turgut 2016).

EDV-I (Ön Yük, Preload): Preload sistolik duvar hareketinin (kontraksiyon) ilk tanımlayıcısıdır. Kalbe dönen kan, diğer ifadeyle diyastol sonu volüm (EDV) olarak tanımlanır. Starling yasasına göre sarkomer geriliminde artış, myofilament Ca++ affinitesini artırarak volüm artışına bağlı olarak daha kuvvetli kontraksiyon ile sonuçlanır (Turgut 2016). Kalpte kanı depolayacak yer olmadığı için her siklusta kalbe dönen kanın miktarı, aynı siklusta kalp tarafından pompalanan kan miktarına eşit olmalıdır. Bu nedenle kalbe dönen venöz kan miktarı ile kardiyak output miktarı eşittir. Bununla beraber, preload kardiyak outputu belirleyen bileşenlerden sadece biridir (Vincent 2008). Normal kalpte EDV yani preload arttığı için her kontraksiyonda pompalanan kan hacmi artar. Ancak, yüksek preload aynı zamanda boşluk basıncının artmasına ve venöz konjesyona, yani ödeme neden olur. Şokta vazodilatasyon nedeniyle preload azalır. Ön yükte düşüş kan volümünde veya perfüzyonda azalma sonucu gelişir. Yapılan çalışmada deneme grubu buzağılarda EDV-I'si kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 3.3). Bu durum şiddetli dehidrasyon, vazopleji veya diyastolik disfonksiyon sonucu gelişmiş olabilir. Sıvı tedavisine rağmen, sol ventrikül boyutu (EDVI) EKO muayeneler sırasında artış göstermedi. Bize göre, bu çalışmadaki vakalarda vasküler yatağın dışına devamlı sıvı sızması bu sonuca neden olmaktadır (Anderson ve ark 1979, Ellman 1984). Ön yükte azalmaya neden olabilen diğer faktörler ise sol ventrikülün kompliansında azalma sonucunda gelişen sol ventrikül dolumunda azalma ve dehidrasyondur. Mutlak ve relatif hipovolemi, septisemide sık görülmektedir.

ESV-I (Art Yük, Afterloaod): Afterload, kasılma gücü sarkomerlerdeki kısalmanın sağlanması için (ventriküler kanın ejeksiyonu için) gereklidir ve art yük olarak tanımlanır. Sistolik fonksiyonun ikinci belirleyicisidir. Ventriküllerden kan fırlatılırken karşılaşılan dirençtir. Sol ventrikülden kanın aortaya ejeksiyonu afterload ile ilişkilidir. Ventriküler çıkış yolunda bir obstrüksiyon olmadıkça, sistolik

tansiyonun bir göstergedir. Azalan afterload ejeksiyonu kolaylaştırır. Artan afterload kanın pompalanması için daha fazla ejeksiyon gücü sarfedilmesini gerektirir. Afterload korunumu kan basıncı (vasküler rezistans), sol ventriküler sistol sonu volüm indeksi (LVESV-I) ile belirlenir. Şokta vasodilatasyon ve tansiyonun düşmesi nedeniyle afterload azalır (Vincent 2008, Turgut 2016). Çalışmada deneme grubu buzağılarında ESVI kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 3.3). M-mod ile bütün ırk ve büyüklükteki köpekler için sistolik volüm indeksinin (ESV-I) >30 ml/m^2 olması sistolik disfonksiyonun bir göstergesidir. Çalışmadaki deneme grubu buzağılarda bireysel değerler incelendiğinde 0. saate 1, 24. saatte 1, 48. saatte 1 ve 72. saatte 1 buzağıda olmak üzere sadece toplam 4 buzağıda ESVI >30 ml/m^2 olması, ŞS ve SŞ olan buzağılarda ESVI'nin sistolik fonksiyonun iyi bir göstergesi olmadığı söylenebilir. Bu sonuç tüm buzağılarda vazopleji ve peloadun düşük olması ile açıklanabilir.

Afterloadtaki değişmeler, vasküler tonusta azalma (Örn. sistemik vasküler rezistans) nedeniyle gelişir. Bu durum SŞ'nin erken aşamasında kardiyak sistolik fonksiyonu koruyarak, hiperdinamik durumun oluşumunu sağlar. Kalbin kontraksiyon gücü kötüleşse ve afterload azalsa da, kardiyak fonksiyon normal gibi görünebilir (Antonucci ve ark 2014). Ayrıca, kontraktilite ve afterload ile ilişkili kardiyak performansın bozulması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (Werdan ve ark 2011, Antonucci ve ark 2014). Afterload anormalliklerinin nedeni multifaktöriyeldir. Sitokinler, otonom disregülasyon ve nitrik oksit (NO) dengesizliklerine bağlı olarak ortaya çıkan vazodilatatör cevabı kapsar (RomeroBermejo ve ark 2011, Antonucci ve ark 2014).

4.7 Kardiak Output/Kardiyak İndeks

Sol ventrikül kardiyak çıkışı sistemik dolaşıma (organlar, beyin, miyokard, bağırsaklar, böbrekler) kan pompalarken, sağ ventrikül sadece pulmoner dolaşıma pompalar. Kardiyak output (CO) her iki ventrikülden pompalanan kanın hacmidir. Bu genellikle litre ya da ml/dakika olarak ifade edilir. Kardiyak output ayrıca vücut büyüklüğüne göre indekslenebilir (kardiyak indeks: CI). CO kalp vurum sayısı (HR) ve strok volüme (SV) bağlıdır. Bu nedenle; Kardiak output = Strok Volüm (SV) x Kalp vurum sayısı (HR)'dır. SV her kontraksiyonda pompalanan kanın hacmidir. Bu normalde toplam EDV'nin %65'idir. SV miyokardiyal kontraktilitenin seviyesi ve

preloadla direkt ilişkiliyken, afterloadla ters ilişkilidir (Turgut 2016). Kalp vurum sayısı ve strok volüm ile belirlenen kardiyak output, sepsisli hastalarda genelde yüksek veya normaldir. Sepsis genelde taşikardi ile seyreder, kardiyak output yüksek olsa bile strok volüm normal veya düşük olabilir. Preload sıvı yüklemesi ile yükselebilir ve böylece diyastolik volüm artar ve Frank-Starling mekanizması ile miyokard fiberlerin gerilmesine neden olur. Afterload tipik olarak azalır ve bundan dolayı kardiyak output normal veya yüksek olsa bile miyokardiyal depresiyon gelişmiş olabilir (Vincent 1998, Constable 1999, Olivo ve ark 2006, Griffee ve ark 2010). Deneme grubu buzağılarda CI ile EDVI arasında pozitif ve ESVI arasında negatif korelasyon belirlense de (Çizelge 3.14) kontrol grubu buzağılarına göre deneme grubu buzağılarında CI çalışmanın 6. saati ($p>0.05$) hariç diğer tüm zamanlarda düşüktü ($p<0.001$). Bireysel değerler incelendiğinde çalışmanın 72. saatinde deneme grubu buzağıların 7'sinde CI kontrol grubu değerlerindeydi (CI > 3514) (Çizelge 3.3). Ölen ve hayatta kalan hastaların kardiyak outputunda önemli bir fark olmadığı belirlenen bazı klinik çalışmalarda (Friedman ve ark 1995, Bakker ve ark 1991) belirlendiği gibi kardiyak outputun iyi bir prognostik indikatör olmadığı belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada da CI'in iyi bir prognostik indeks olmadığı belirlense de, çalışmanın 72. saatinde CI'in deneme grubunda 7 buzağıda kontrol grubu değerlerinde (CI>3514) olması, bu hastalarda ŞS'e bağlı miyokardiyal disfonksiyon olmadığını gösterebilir.

4.8 Kalp Frekansı (HR)

Parker ve ark (1987) yaptıkları çalışmada ilk muayenesinde kalp atım sayısı 106 vuru/dak'dan düşük olan sepsisli hastaların iyileşme oranını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, muayenenin 24. saatinde kalp atım sayısı <95 /dak olanların iyileşme oranını yüksek bulmuşlardır. Çalışmada kontrol ve deneme grubu buzağıların çalışma süresince HR'leri arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Deneme grubu buzağılarda HR ile EF, CI arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.13). Ancak, çalışmadaki deneme grubu buzağılarda bireysel değerler incelendiğinde 0 saatte 15, 6. saate 10, 24. saatte 13, 48. saatte 10 ve 72. saatte 11 buzağıda olmak üzere toplam 14 buzağıda HR <140/dk. olarak belirlendi. Çalışmada 72. saatin sonunda 19 buzağının kaybedilmesi, sıvı uygulmasına hastanın verdiği cevabının değerlendirilmesinde HR'nın güvenli bir parametre olmadığı söylenebilir.

4.9 Mitral M-mod E Noktası Septal Seperasyonu

Mitral M-mod E noktası septal seperasyonu (EPSS), mitral E noktasının IVS'nin endokardiyumuna kadar olan mesafesidir. Azalmış CO ve bu nedenle mitral kapak yaprakçıklarının sınırlı açılımı, bozulmuş sistolik fonksiyon olan hayvanlardaki artmış EPSS nedenlerinden biridir. EPSS ölçümlerini yapmak kolaydır ve sol ventriküler dolum ile fonksiyon için bir indikatördür. Kardiyak patolojide EPSS artabilir, azalabilir ya da etkilenmeyebilir. Ancak EPSS, aortik ve mitral yetmezliğin olmadığı durumlarda, EF ile negatif korelasyon gösterir (Artmış EPSS = azalmış ejeksiyon fraksiyonu) (Turgut 2016). Yapılan bu çalışmada, EPSS değeri deneme grubu buzağılarında kontrol grubu buzağılara göre sadece 0. saatinde farklı bulunsa da ($p<0.001$) (Çizelge 3.3), deneme grubu buzağılarında bireysel değerler incelendiğinde EPSS sadece 0. saatte 2 buzağıda >7 mm olarak belirlendi. Bu sonuç şiddetli sepsisli buzağılarda EPSS'nın sistolik fonksiyonun iyi bir göstergesi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum deneme grubu buzağılarda gerek preload ve gerekse afterloadın düşük olması nedeniyle ilişkili olabilir.

4.10 Sistolik Zaman Aralıkları/M-mod Değerlendirme ve Aortik Spektral Doppler Akım Profilleri/Kontraktilite

Kontraktilite terimi preload ve afterload da göz önüne alınırsa, kontraksiyonun intrinsik gücü olarak adlandırılır. ATP varlığı da önemli olsa da, kontraktilite sistol boyunca mevcut serbest intraselüler Ca^{++} miktarına bağlıdır. Miyokardiyal kontraktilitenin göstergeleri sistolik zaman aralıkları (STI), isovolümetrik kontraksiyon sırasında LV'de basınç oluşumunun maksimal oranı (dP/dt), sistol boyunca ejekte edilen diyastolik volümün oranı (EF) ve diyastolle sistol arasındaki sol ventrikül çapının azalma oranını (FS) kapsar. Ancak, çok doğru değildirler. Ejeksiyon faz indeksleri (EF, FS) özellikle yüklerden (preload, afterload) etkilenir (Turgut 2016). STI sistolik fonksiyonu yansıtır. M-mod STI ve aortik akım profilleri LV ejeksiyon zamanı (ET), LV pre-ejeksiyon periyodu (PEP) ve LV pre-ejeksiyon periyodunun ejeksiyon zaman oranını (PEP/ET) kapsar. Sol ventriküldeki azalmış preloadta PEP uzar. Sol ventriküldeki volüm ve kontraksiyon gücündeki azalma ET'i kısaltır. Bununla beraber, kalp vurum sayısının ve yükleme durumlarının bunları önemli oranda etkilemesinden dolayı, bu uygulamaların kullanımında kısıtlamalar vardır. Preload ve afterloadun kalbe etkilerinin analizi

yapılmadan kontraktilite değerlendirilemez (Turgut 2016). Çalışmadaki buzağılarda STI analizi değerlendirildiğinde PEP deneme grubundaki buzağılarda, kontrol grubu buzağılara göre çalışmanın 0. saatinde daha uzundu ($p<0.05$). Deneme grubundaki buzağılarda ET, kontrol grubu buzağılara göre çalışmanın 24, 48 ve 72. saatlerindeki ölçümlerde daha düşüktü ($p<0.05$). PEP/ET değerlerinde kontrol ve deneme grubu buzağılar arasında bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.3). Hem PEP ve hem de ET kalp vurum sayısına bağlıdır. Bunula beraber, PEP/ET oranı relatif olarak kalp frekansından bağımsızdır ve sistolik fonksiyonun sensitif bir indikatörüdür. Sistolik zaman aralıkları sol ventrikül sistolik fonksiyonu için FS'den daha iyi bir indikatördür ve insanlarda sol ventrikül performansının değerlendirilmesinde doğru bir metod olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, FS'de olduğu gibi STI, kontraktiliteden çok fonksiyonun indikatörüdür. Bunlar preload, afterload ve kontraktiliteden etkilenirler. Bu çalışmada deneme grubundaki buzağılarda PEP'daki uzama sol ventriküldeki azalmış preloadun optimum uzunlukta olmayan fibriller tarafından üretilen gücün yeterli olmasını sağlayamaması sonucu olabilir. Sol ventriküldeki volüm ET'i de etkiler ve volümdeki ve kontraksiyon gücündeki azalma ET'i kısaltır. Köpeklerde normal PEP/ET oranı 0.25-0.35'dir. PEP/ET oranı >0.4 olduğu zaman sistolik disfonksiyon belirgindir. Bununla beraber, kalp vurum sayısının ve yükleme durumlarının bunları önemli oranda etkilemesinden dolayı, bu uygulamaların kullanımında kısıtlamalar vardır. Preload ve afterloadun kalbe etkilerinin ilk analizi yapılmadan kontraktilite değerlendirilemez (Turgut 2016). Bu nedenle bu çalışmada PEP/ET'de farklılık tespit edilmemekle birlikte PEP'de uzama ve ET'de kısalma sistolik disfonksiyonun göstergeleri olabilir.

4.11 Sepsiste EKG

Sepsiste EKG ile ritmik ve morfolojik tanı gerçekleştirilebilir. Aritmiler kardiyak hastalıklarda sık olarak gelişir. Ancak, aynı zamanda sistemik hastalıklarda sıklıkla sekonder olarak oluşur. Kalbi etkileyerek aritmiye yol açan çok geniş bir medikal durum listesi vardır. Bu liste hiperkaleminin neden olduğu atrial standstilden, splenik hastalıkların veya gastrik dilatasyonun yol açtığı ventriküler aritmilere veya hipoksinin (Örn. solunum hastalıkları nedeniyle) neden olduğu aritmilerden, intrakraniyal hastalıkların neden olduğu bradiartimilere kadar dağılım gösterir (Turgut 2016). Çalışmada ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda çalışma süresince normal sinus ritimin yanı sıra sinus taşikardi, sinus bradikardi, atrial

standstill, 2. derece AV blok, T dalgası amplitüdünde büyüme, QT intervalinde uzama, ST intervalinde çökme, ST elevasyonu gibi değişik ritim ve iletim anormallikleri gözlemlendi (Çizelge 3.2). Deneme grubundaki buzağılarda belirlenen tüm EKG bulguları buzağılarda gelişen hiperkalemi ve/veya miyokardiyal hipoksiye bağlı olabilir. Diğer bir dikkate değer bulgu aritmi gelişen buzağılarda kardiyak markırların (CK-MB ve Troponin T) yüksek bulunmasıydı (Çizelge 3.11).

4.12 Kardiyak Biyomarkerlar

Günümüzde kardiyak troponinler (cTnI, cTnT) ve kreatin kinaz izoenzimi (CK-MB) en yaygın kullanılan kalp biyomarkerlarıdır (Robinson ve Christenson 1999, Duygu ve ark 2005, Apple 1999, Saavedra ve ark 2000, Elmalı ve ark 2005, Gunes ve ark 2008).

Hem cTnI hem de cTnT iskemik ve iskemik olmayan etkenlere bağlı nekrotik gelişme sonucu miyokarttan salgılanabilir (Hessel ve ark 2008). Yapılan çalışmalarda ŞS ve SŞ'li hastaların kalbinde yapısal değişimlerin de oluştuğu tespit edilmiştir. Troponin I, T ve CK-MB seviyelerinde artışların ŞS veya SŞ'li hastaların akut dönemindeki miyokardiyal hücre hasarı sonucu geliştiği ve bunun mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (VerElst ve ark 2000, Ammann ve ark 2001, Rossi ve ark 2007, Torgersen ve ark 2009). Septisemik neonatal taylarda, köpeklerde ve şaplı buzağılarda kardiyak hasar sonucu CK-MB ve kardiyak troponinlerin arttığı tespit edilmiştir (Slack ve ark 2005, Langhorn ve ark 2013, Aktas ve ark 2015, Aydogdu ve ark 2016). Deneme grubu buzağılarda CK-MB ($p<0.001$), troponin T ($p<0.05$) değerleri kontrol grubu buzağılara göre farklı olurken troponin I farklı bulunmadı ($p>0.05$) (Çizelge 3.11). İnsan hekimliğinde yapılan çalışmalar da (Hamm ve ark 2002, ElKhuffash ve Molloy 2008) troponinlerin miyokardiyal hasarı takiben 2-4 saat içinde kanda görülmeye başladığını ve 21 gün süreyle devam ettiği belirlenmiştir. Buzağılarda ise bu konuda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüm bu bulgular deneme grubu buzağılarda ŞS ve SŞ'ye bağlı septik miyokardit geliştiğini ve buna bağlı olarak CK-MB ve troponin T değerlerinde önemli artış oluştuğunu göstermektedir. Bu bulgular, sepsisli buzağılarda CK-MB ve troponin T'de artışın, yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Troponin I'da önemli bir farklılığın olmaması tür spesifik bir varyasyon olarak düşünülebilir.

4.13 Sepsiste DIC

DIC'li hastalarda hemostatik sistemin anormallikleri, hiperkoagülasyon ve hiperfibrinoliz vektörlerinin toplamından kaynaklanmaktadır. Hiperfibrinolizis vektörü belirgin ve dominant olduğu zaman, primer semptom kanamadır. Bu tipe DIC'nin kanama tipi veya hiperfibrinoliz baskın tipi denilir. DIC'in bu formu genelde akut promyelositik lökemi gibi lökemilerde, obstetrik hastalıklarda veya aortik anöyrizmalarda sıklıkla görülmektedir (Wada 2004, Wada ve ark 2012). Diğer taraftan eğer hiperkoagülasyon vektörü belirgin ve dominant ise organ yetmezliği başlıca semptomdur. DIC'in bu formu organ yetmezlik tipi, hiperkoagülasyon baskın tip veya DIC'in hipofibrinolizis tipi olarak adlandırılır. DIC'in bu formu genelde enfeksiyon olan hastalarda, özellikle sepsiste ortaya çıkar. Hem hiperkoagülasyon hem de hiperfibrinolizis vektörleri belirgin ve dominant olduğunda, büyük kanama olur. Bu olgular kan transfüzyonu olmadığı taktirde ölüm ile sonuçlanabilir. DIC'in bu formu büyük kanama veya tüketimli formu olarak tanımlanmaktadır. DIC'in bu formu büyük operasyondan sonra veya doğumla ilgili olan hastalıklarda ciddi kanama tablosuyla ortaya çıkar. Eğer her iki vektör zayıfsa, laboratuvar testlerinde anormallikler olsa bile klinik semptomlar oluşmaz. DIC'in bu tipi semptomu olmayan DIC veya pre-DIC olarak adlandırılır (Wada ve ark 2014). Bu çalışmada deneme grubu buzağıların koagülasyon profil sonuçlarında hiperkoagülasyon parametreleri (PT, APTT, fibrinojen, ATIII) özellikle çalışmanın 72. saatinde ($P < 0.001$) önemli değişiklik gösterdi (Çizelge 3.9). Deneme grubu buzağılarda PT ile APTT arasında pozitif, AT III arasında negatif korelasyon vardı (Çizelge 3.17). D-dimer değerleri çalışma süresince değişiklik göstermedi ($p > 0.05$), ancak bireysel değerler değerlendirildiğinde 2 buzağıda D-dimer değerinde artış belirlendi ve bu buzağılar çalışmanın 6. ve 48. saatlerinde öldü. Çizelge 3.10'da görüldüğü gibi deneme grubu buzağılarda çalışma süresince (15 buzağı) PT, APTT, ATIII ve fibrinojen konsantrasyonunda değişimler belirlendi. Tüm bu sonuçlar 15 buzağıda hiperkoagülasyon ve 2 buzağıda hem hiperkoagülasyon hem de hiperfibrinolizis geliştiğini göstermektedir. Hiperkoagülasyon belirgin ve dominant olduğunda organ yetmezliklerinin ana semptom olması buzağılarda karaciğer ve böbrek panellerindeki anormallikler ve mental durum bozuklukları ile multi organ disfonksiyonu geliştiğini göstermektedir (DIC'in organ yetmezliği tipi). Hem hiperkoagülasyon hem de hiperfibrinolizis olan iki buzağıda da yaygın hemorajilerin görülmesi ve bunun

sonucunda buzağıların ölmesi DIC'in yaygın kanamalı tipinin de deneme grubu buzağılarda geliştiğini göstermektedir.

4.14 Kardiyak Tema

Veteriner hekimliğinde daha önce yapılan çalışmalarda değerlendirilmemiş olsa da, insan hekimliğinde yapılan çalışmalarda yoğun bakımdaki SŞ'li hastalarda yüksek kardiyak output ve düşük sistemik vasküler rezistans ile karakterize hiperdinamik fazın geliştiği öne sürülmüştür (Rabuel ve Mebazaa 2006). Septik şoktan ölen hastalarda şokun bu hiperdinamik profilinin sürekli devam ettiği gözlenmiştir (Dellinger 2003, ZanottiCavazzoni ve Dellinger 2006, ZanottiCavazzoni ve ark 2009). Bunun yanında Jardin ve ark (1999) ve Nguyen ve ark (2006) ilk olarak, genelde sepsis hiperdinami ile karakterize olsa da, bazı hastalarda LV disfonksiyonu ve hipovolemi nedeniyle preloadun düşmesi ile birlikte erken dönem olabileceğini bildirmişlerdir. Sepsisin erken dönemlerinde sempatik uyarı kardiyak outputun devamını sağlar, ancak hastalığın ilerlemesiyle kompensatuvar nöroendokrin cevaplar olayın üstesinden gelemez. Bu durum, perifer sirkülasyonun vazopressin ve anjiotensin II gibi perifer dolaşımda var olan vazokonstrüktör ajanlara karşı duyarlılığının azalmasıyla karakterizedir. Hipotansiyon tedaviye rağmen direnç gösterdiğinde, ŞS ve SŞ'ye doğru ilerler (Greer 2015). Çalışmamızda deneme grubunda 0. saatte 7 buzağıda hiperdinami, 1 buzağıda hipodinami ve 12 buzağıda normodinami belirlendi (Çizelge 3.4). Bu bulgular sepsisin gelişme süresi ve müdahale zamanına (altın saat ve gümüş gün) bağlı olabildiği gibi şiddetine ve gelişen hemodinamik bozukluklara da bağlı olabilir.

Jardin ve ark (1999) ve Nguyen ve ark (2006) yaptıkları çalışmalarda dolum basıncını normalize etmek için yapılan sıvı tedavisi sonrasında, preload artışı ve taşikardi gibi kompensatuvar mekanizmalarla hiperdinamik döneme geçildiğini ve yüksek kardiyak output oluşumu sağlandığını bildirmişlerdir. Bireysel değerler göz önüne alındığında çalışmanın 6. saatinde (ilk tedavi sonucu); deneme grubunda 3 buzağıda hiperdinami, 4 buzağıda hipodinami ve 13 buzağıda normodinami belirlendi. Normodinami olan 6 hastada (EF: 50-72, HR: 100-140) hem preload (EDVI>49) hem de CI (CI>3514) artmıştı (Çizelge 3.5). ZanottiCavazzonia ve Hollenberg (2009) sepsisli hastalara sıvı uygulandığında kardiyak output artışının düşük sistemik vasküler rezistansla ilişkili olduğunu belirlemişler (sepsisin

hemodinamik anormalliğinin karakteri) ve soğuk şok olan çoğu hastada yeterli volüm resüsitasyonunun yapılamadığını ileri sürmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada deneme grubu buzağıların 6. saatte yapılan tansiyon ölçüm sonuçlarının kontrol grubundan farklı olmamasına (Çizelge 3.3) rağmen, yapılan agresif sıvı tedavisinin soğuk şok olan çoğu buzağıda (14 buzağı) yeterli volüm resüsitasyonunu sağlamadığını göstermektedir.

Yapılan bu çalışmada bireysel değerler göz önüne alındığında deneme grubunda çalışmanın 0. saatinde 1 buzağıda ve çalışmanın 6. saatinde 4 buzağıda hipodinami (Çizelge 3.4) geliştiği ve bu buzağıların ilk 24 saat içinde öldüğü belirlendi. Tüm bu buzağılarda EF <50, HR <100, EDVI <49 ve CI <3514 olarak belirlendi. Parrillo ve ark (1985) ile Nguyen ve ark (2006) düşük kardiyak outputla karakterize olan hipodinamik dönemin yansıması olan miyokard depresiyonunun, yangısal mediatörlerin etkisi sonucu geliştiği ve ŞS ve SŞ'lu hastaların %15'inde gözlenen predominant hemodinamik özellik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Parker ve ark (1984) bir grup SŞ'li hastalara seri radionuclide ventrikülogram ölçümleri uygulamışlar ve miyokardiyal fonksiyonun önemli oranda deprese olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, iyileşen hastalarda daha düşük EF ve daha yüksek EDVI gözlenirken, ölen hastalarda daha korunan kardiyak volümler ve EF'de daha önemsiz azalma tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada tüm deneme grubu buzağılarında EDVI'in çalışma süresince kontrol grubuna göre düşük olması (Çizelge 3.3) ve tüm hipodinamik buzağılar ilk 24 saatte ölmesi sonucu ŞS ve SŞ olan buzağılarda hipodinaminin kötü bir prognoz göstergesi olduğu söylenebilir.

İnsan hekimliğinde yapılan birçok çalışmada (Tom ve ark 1983, TaveiraDaSilva ve ark 1993, Spronk ve ark 2004, Elbers ve Ince 2006, Nguyen ve ark 2006, Hochstadt ve ark 2011, Thomosky ve Johnson 2013) ŞS ve SŞ durumlarında, normal veya yüksek kardiyak output olsa bile, hipoperfüzyonun hala devam edebildiği ve bunun kan akım dağılımının bozulması ve damarlarda vazoregülatör kontrolün kaybı sonucu ya sistemik ya da bölgesel hipoperfüzyon olarak ifade edilen distribütif şok gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda sepsisin mikrosirkülasyon ve kapiller permabilitede major değişimlere yol açtığı ve böylece, özellikle akciğerler başta olmak üzere tüm dokuların etkilendiği interstisiyel ödem geliştiği ileri sürülmüştür. Yapılan bu çalışmada çalışmanın 72. saatinde hayatta kalan deneme grubu buzağıların 12'sinde EDVI düşük (<49 ml) olarak

bulunurken, 7 buzağıda CI kontrol grubu değerlerinde (CI>3514) olmasına rağmen, buzağıların 19'nun çalışma sonunda ölmüş olması deneme grubu buzağılardan 7 tanesinde sistolik disfonksiyon gelişmediği halde mikrosirkülasyonun ana fonksiyonu olan doku seviyesinde oksijen ihtiyacı ve sağlanmasının kontrolü ve dengesinin şiddetli derecede bozulması ve bunun sonucu doku hipoksisi geliştiği ve böylece, düşük O_2 saturasyonu, doku hipoksisi markırları (metabolik/respiratorik asidozis ve hiperlaktatemi) ve multi organ disfonksiyonu (karaciğer, böbrek, merkezi sinir sistemi) ve DIC gelişimi sonucu ölümlerin gerçekleştiği sonucuna varılabilir.

SŞ farklı mekanizmalarla tek başına veya birlikte gelişen kompleks bir süreçtir. Buna bağlı hipovolemi, vasopleji ve septik kardiyomiyopati vasıtasıyla dolaşım yetersizliğine neden olabilir (Au ve VieillardBaron 2012). Yoğun bakım hastalarında hipovolemi çok önemli bir problemdir. Hipovolemi organ işemisi ve sonuçta organ yetmezliğine yol açabilir (Vincent ve Weil 2006, Wiedemann ve ark 2006). Sıvı tedavisine cevap, sıvı verildiği zaman önemli volüm genişlemesini ifade eder ve sıvı verildiğinde kardiyak outputta önemli oranda artış oluşturmalıdır. Bu artış, kalbin Frank-Starling eğrisinin yukarıya çıkan bölümünde olduğunu gösterir (Stead ve Warren 1947). Volüm genişlemesi sol ventrikül diyastol sonu transmural basınçta hafif artışla birlikte ventriküler diyastol sonu volümde önemli artış oluşturur ve bu durum LV strok volümde ve kardiyak outputta artışa yol açar. Hastaya sıvı vermekteki amaç strok volümü arttırmasıdır. Temelde sıvı uygulamasının nedeni strok volümü artırmaktır (volüm yüklemesi cevabı). Eğer volüm yüklemesi strok volüme artırmaz ise sıvı yüklemesi yarar sağlamaz (belki zararlı olabilir) (Marik ve ark 2011). Çalışmada buzağı başına ortalama 8.2 L ve maksimum verilen sıvı (kolloid, kristaloid, dekstroz) volümü 14 L olması nedeniyle, uygulanan yoğun sıvı tedavisine rağmen ŞS/SŞ sonucu gelişen vazopleji relatif dehidrasyona yol açmıştır denilebilir. Bu çalışma sonucu ayrıca yoğun sıvı tedavisine rağmen preload artırılamadığında, sürdürülen sıvı tedavisinin strok volüm üzerine sınırlı etkili olabildiği düşüncesi ağırlık kazanmaktadır. Sepsiste primer volüm azalması olmaz ve sekonder nedenlerden dolayı dehidrasyon ortaya çıkar. Sepsiste oluşan hemodinamik bozukluklar miyokardiyal depresiyon ve endotel hasarı nedeniyle oluşan vasoplejik şokun sonucudur (Landry ve Oliver 2001, Russell 2006). Ayrıca, vazodilatasyon göllenen kan hacminde artış ve ortalama kan basıncında azalmayla sonuçlanır. Bu kardiyak preloadda azalmaya yol açar (Persichini ve ark 2012). Endotel hasarı,

endotel glycocalyx hasarı ve endotel bütünlüğünde bozulmayla karakterizedir (Lee ve Slutsky 2010, Steppan ve ark 2011). Paradoks bir şekilde sıvı tedavisi (tek başına) yukarıda bahsedilen tüm bu anormalliklere neden olabilir. Sıvı tedavisini takiben kardiyak indeksteki artış, nitrik oksit salgılanması sonucu vazodilatasyonla sonuçlanır (Losser ve ark 2006, Rehberg ve ark 2012). Hızlı kristaloid infüzyonu, muhtemelen endothelial glycocalyxten esansiyel polisakkaridin ayrılması sonucu hiyaluronik asidin plazmada aşırı derece artışına neden olur (Berg ve ark 1994). Büyük volümlü resüsitasyona bağlı olarak artan sağ atriyal basınç, natriüretik peptitlerin salınımını artırır (Ueda ve ark 2006). Natriüretik peptidler glycocalyx bileşiklerini (syndekan-1, hiyalüronik asit, heparan sülfat) sirkülasyonda parçalayarak endotel hasarına yol açar (Bruegger ve ark 2005). Kapiler sızıntı nedeniyle infüze edilen kristaloidlerin infüzyondan 3 saat sonra sadece %5'i intravasküler bölgede kalır (Bark ve ark 2013). Artan doku ödemi, miyokard disfonksiyonda rol almaktadır (Rehberg ve ark 2012).

4.15 Mortalite Oranı

Sepsiste mortalite oranı bir çok faktörden etkilenmektedir. Bunlar hastanın yaşı (ileri yaş) ve diğer hastalıkların önceden oluşu, mikorganizmanın çeşiti (gram pozitif veya gram negatif), enfeksiyonun lokalizasyonu, sistemik yanıt ve organ disfonksiyonunun gelişmesidir (Levy ve ark 2001, Otto 2007). MODS olan beşeri hastalarda ölüm oranı %20-%100 arasındadır. Bu rakam etkilenmiş olan organ sayısı, şiddeti, süre, tip ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir (Knaus ve ark 1985, Tran ve ark 1993, Zimmerman ve ark 1996). Insanlarda, MOD sayısı arttıkça ölüm oranı da artmaktadır (Martin ve ark 2003, Vincent ve ark 2007). Kenney ve ark (2010) tarafından yapılan çalışmada, MOD ≥2 organda görülme oranı 57 köpekte (%50) belirlenmiştir. Bu köpeklerde mortalite oranı %70 (40/57) olarak belirlenmiştir. < 2 organdan MOD gelişimi olguların %25'inde (14/57) belirlenmiştir. Multivariate analizleri sonuncu solunum, kardiyovasküler, renal veya koagülasyon sistemindeki disfonksiyonların oluşumunun diğer faktörlerden bağımsız bir şekilde ölüm oranını arttırabildiğini göstermektedir. Lofstedt ve ark (1999) tarafından yapılan çalışmada, 78 sepsisli buzağının 23'ü (%29.5) hastaneden taburcu edilebilmiştir. Bu çalışmada disfonksiyonlu organ sayısı ≥3 olduğu deneme grubu buzağılarda (solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik veya koagülasyon sistemleri) total ölüm oranı %95 olarak belirlendi.

4.16 Prognoz

Kardiyovasküler disfonksiyonlu septik hastalarda çeşitli faktörler prognoz ile ilişkilendirilmiştir. VieillardBaron ve ark (2001) hiperkinetik profile (küçük sol ventrikül, normal üstünde EF, taşikardi, yüksek kardiyak indeks) sahip olan hastalarda ölüm oranının %100 olduğunu tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar, gerçekte sol ventrikülün sistolik disfonksiyonlarının 'koruyucu' dan ziyade, sürekli ve şiddetli vasopleji olduğunu gösteren hiperkinetik fazda, prognozun kötü olduğu sonucuna varmışlardır. Hayvan çalışmaları ve beşeri hekimlikteki gözlemler sol ventriküler dilatasyonun olumlu sonuçlandığını öne sürmektedir (ZanottiCavazzonia ve Hollenberg 2009). Bu çalışma sonucunda multiorgan disfonksiyonu ile birlikte kardiyovasküler sistem açısından bakıldığında, ŞS ve SŞ olan buzağılarda yoğun sıvı tedavisine rağmen EDVI'nin artış göstermemesinin kötü prognoz göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

4.17 Anatema

Sepsiste güncel kalp hemodinamik monitorizasyonunu HR, arteriyal basınç, kardiyak dolum basıncı veya volümü, kardiyak output ve miks venöz oksijen saturasyon (Svo_2) ölçümleri içermektedir. Aynı zamanda multi organ disfonksiyonu için biyokimyasal panel ve sepsisin en yaygın komplikasyonu olan DIC'in değerlendirilmesi de gereklidir. Çünkü sekonder gelişmeler sepsiste kalbi etkilemektedir. Herhangi bir değişiklik küçük ama önemli bilgi sağlayabilir. Bilgiler büyük pazılın bir parçasıdır. Bu nedenle çeşitli kaynaklardan elde edilen tüm bilgileri bir araya getirerek sonuca gidilmesi gerekmektedir.

5. SONUÇVE ÖNERILER

1) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağıların hepsinde hipotermi, hipotansiyon, kapillar dolum süresinde uzama, hipokinetik nabız, çeşitli derecelerde diyare ile depresiyon ve komatöz tablo vardı. Tüm bu bulgular deneme grubu buzağılarda soğuk şok dönemi olduğunu göstermektedir.
2) Deneme grubu buzağılarda MAP ve sentral venöz oksijen saturasyon ($Scvo_2$) değerlerinin düşük olması, makrovasküler ve mikrovasküler bozuklukların oluşmuş olduğunu öne sürmektedir.
3) Buzağı yoğun bakım ünitelerinde noninvaziv olarak hasta takibinde ve tedavinin yönlendirilmesinde ekokardiyografinin oldukça pratik ve yararlı olduğu belirlenmiştir. Ekokardiyografinin SŞ'li hastalarda LV sistolik disfonksiyonu doğru bir şekilde saptamada önemli olduğu kanıtlanmıştır.
4) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda yapılan 2-D ilk muayenelerinde en karakteristik bulgular ventriküllerin küçük olması, psödohipertrofi görünümü ve öpüşen ventrikül görüntüsüydü. Ventriküller diğer bir ifadeyle patlak top görünümündeydi.
5) Bu çalışmada sol ventrikülün EF'si bireysel hastalarda prognozun bir göstergesi olmadığını göstermektedir. SŞ olgularında sistemik vasküler rezistansı azaldığı için sol ventrikülün EF'si, sol ventrikülün sistolik fonksiyonun doğru bir göstergesi olmayabilir. Üstelik, normal LVEF, sol ventrikülün sistolik fonksiyonunun deprese olduğu ve sistemik vasküler rezistansın azalmış olduğuna işaret edebilmektedir.
6) Yapılan çalışmada ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda EDV-I'si kontrol grubu buzağılarına göre tüm çalışma boyunca düşük bulundu ($p<0.001$). Bu durum şiddetli dehidrasyon, vazopleji (vasküler rezistansın düşmesi) veya diyastolik disfonksiyon sonucu gelişmiş olabilir.
7) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda, ESV-I'nin sistolik fonksiyonun iyi bir göstergesi olmadığı söylenebilir. Bu sonuç tüm buzağılarda vazopleji ve peloadun düşük olması ile açıklanabilir.
8) CI'in iyi bir prognostik indeks olmadığı belirlense de, çalışmanın 72. saatinde CI'in deneme grubunda 7 buzağıda kontrol grubu değerlerinde (CI>3514) olması bu hastalarda ŞS'e bağlı miyokardiyal disfonksiyon gelişmediğini gösterebilir.

9) Çalışmada toplam 14 buzağıda HR <140/dk olarak belirlenmesine rağmen çalışmada 72. saatin sonunda 19 buzağının kaybedilmesi ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda HR'nın, hastanın sıvı tedavisine yanıtı ve sonucu hakında güvenilir bilgiler veremediğini göstermektedir.
10) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda gerek preload ve gerekse afterloadın düşük olması nedeniyle EPSS değerlerinin kontrol grubu buzağılardan farklı bulunmaması ($p>0.05$), EPSS'nin sistolik fonksiyonun iyi bir indikatörü olmadığını göstermektedir.
11) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda PEP'de uzama ve ET'de kısalma sistolik disfonksiyonun göstergeleri olabilir.
12) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda gelişen hiperkalemi ve/veya miyokardiyal hipoksiye bağlı değişik ritim ve iletim anormallikleri gözlenebilmektedir.
13) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda CK-MB ve troponin T gibi kardiyak biyomarkırlar septik miyokarditise bağlı olarak artış göstermektedir. Bu bulgular CK-MB ve troponin T yüksek bulunan sepsisli hastalarda ölüm riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Troponin I'da önemli bir farklılığın olmaması tür spesifik bir varyasyon olarak düşünülebilir.
14) ŞS ve SŞ olan buzağılarda çoğunlukla hiperkoagülasyon ve bir kısmında hem hiperkoagülasyon hem dehiperfibrinolizis gelişebilmektedir. Hiperkoagülasyon belirgin ve dominant olduğunda organ yetmezlikleri ana semptom olmaktadır (DIC'in organ yetmezliği tipi). Hem hiperkoagülasyon hem de hiperfibrinolizisin DIC'in yaygın kanamalı tipinde geliştiğini göstermektedir.
15) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda sepsisin gelişme süresi, şiddetine ve gelişen hemodinamik bozukluklara ve müdahale zamanına (altın saat ve gümüş gün) bağlı olarak hiperdinami, hipodinami ve normodinami dönemleri oluşabilir.
16) Soğuk şok olan çoğu buzağıda (14 buzağı) agresif sıvı tedavisi yeterli volüm resüsitasyonu yapamamaktadır.
17) Tüm hipodinamik buzağıları ilk 24 saatte ölmesi sonucu ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda hipodinaminin kötü bir prognoz göstergesi olduğu söylenebilir.

18) Çalışmanın 72. saatinde hayatta kalan deneme grubu buzağıların 12'sinde de EDV-I düşük (<49 ml) olarak bulunurken, 7 buzağıda CI kontrol grubu değerlerinde (CI>3514) olmasına rağmen, buzağıların 19'nun çalışma sonunda ölmüş olması deneme grubu buzağılardan 7 tanesinde sistolik disfonksiyon gelişmediği halde mikrosirkülasyonun kontrolü ve dengesinin şiddetli derecede bozulması ve bunun sonucu doku hipoksisi gelişmesi ve böylece, düşük O_2saturasyonu, doku hipoksisi markırları (metabolik/respiratorik asidozis ve hiperlaktatemi) ve multi organ disfonksiyonu (karaciğer, böbrek, MSS) ve DIC gelişimi sonucu ölümler gerçekleşebilir.
19) ŞS ve SŞ olan hipotansif buzağılarda, agresif sıvı tedavisine rağmen preload artırılamadığından, sürdürülen sıvı tedavisinin strok volüm üzerine sınırlı etkili olabilmektedir.
20) Bu çalışmada disfonksiyonlu organ sayısı ≥3 olan deneme grubu buzağılarda (solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik ve koagülasyon sistemi) total ölüm oranı %95 idi.
21) Çoklu organ yetmezliği ile birlikte kardiyovasküler sistem açısından, ŞS ve SŞ olan buzağılarda yoğun sıvı tedavisine rağmen EDV-I'nin artış göstermemesi kötü prognoz göstergesi olabilir.

Öneriler

- LV diyastolik ve RV sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi
- Vasküler rezistansın kantitasyonu

Gelecekte yukarıda belirtien konular üzerine projelerin yapılması buzağılarda ŞS ve SŞ'nin daha iyi anlaşılmasına imkan verecektir.

6. KAYNAKLAR

Adams JE, et al. 1993. "Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury“. Circulation, 88,1, 101-6

AdamsChapman I, Stoll BJ, 2001."Systemic Inflammatory Response Syndrome. Seminars in Pediatric Infectious Diseases“. 12 , 5-16.

Aktas, MS, Ozkanlar Y, Oruc E, Sozdutmaz I, Kirbas A, 2015. ”Myocarditisassociated with foot-and-mouth disease in suckling calves“. Veterinarski Arhiv, 85, 273-82.

Aldridge BM, Garry FB, Adams R, 1993. “Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990) “. J Am Vet Med Assoc, 203, 9,1324-9

Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O, 2001. ”Elevation of troponin I in sepsis and septic shock“. Intensive Care Med, 27, 965-69

Anderson RR, Holliday RL, Driedger AA, Lefcoe M, Reid B, Sibbald WJ, 1979. "Documentation of Pulmonary Capillary Permeability in the Adult Respiratory Distress Syndrome Accompanying Human Sepsis 1–4“. American Review of Respiratory Disease, 119, 869-77.

Angus DC, van der Poll T, 2013. "Severe sepsis and septic shock“. N Engl J Med, 369, 840-51.

Angus D, Wax R, 2001. ”Epidemiology of sepsis: an update“, Crit Care Med, 29, 109-16.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, 2001. ”Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care“, Crit Care Med, 29, 1303-10.

Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S, 2014. "Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment“. Journal of critical care, 29, 500-11.

Apple FS, 1999. ”Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB“. Clinica Chimica Acta, 284, 151-59.

Au SM, Vieillard-Baron A, 2012. ”Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool“. Journal of clinical monitoring and computing , 26, 355-60.

Aydogdu U, Yildiz R, Guzelbektes H, Coskun A, Sen I, 2016. ”Cardiac biomarkers in premature calves with respiratory distress syndrome“. Acta Veterinaria Hungarica, 64, 38-46.

Azzazy HME, Christenson RH, 2002. "Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? “. Clinical biochemistry, 35, 1, 13-27.

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P., Vincent J L, 1991. ”Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock“. Chest, 99, 956-62

Balogh Z, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, 2007. ”Secondary abdominal compartment syndrome: a potential threat for all trauma clinicians“. Injury, 38, 272–79.

Bark BP, Persson J, Grande PO, 2013. "Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin and 0.9% NaCL in the septic rat“. Crit Care Med, 41, 866-87.

Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, Payen D, Shah, A., Mebazaa A, 2007.”Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone“. Crit Care Med, 35, 1376-82.

Başoğlu, A. 1992. ”Veterinary Kardiyoloji“, Konya

Baykal Y, Erikçi S, Azal Ö, Karaayvaz M, Zeybek N, 2001. ”Şok ve tedavisi“. Ayın Kitabı, GATA

Berg S, Engman A, Hesselvik JF, Laurent TC, 1994. "Crystalloid infusion increases plasma hyaluronan“, Crit Care Med, 22, 1563-7.

Bergenzaun L, Gudmundsson P, Ohlin H, During J, Ersson A, Ihrman L, Willenheimer R, Chew MS, 2011. ”Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care“. Crit Care, 15, R200.

Berridge JC, 1992. ”Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation“. Br J Anaesth, 69, 409-10.

Blow O, Magliore L, Claridge JA, 1999. ”The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma“. J Trauma, 1999, 47, 964-9.

Body JH, Walley KR, 2009. ”The role of echocardiography in hemodynamic monitoring“. Current Opinium in Critical Care, 15, 239-43.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinder RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ, 1992. ”Definitions for sepsis and organa failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis“. Chest, 101, 1644-55.

Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil, YJ, AbdulAziz, BB, Ismail Z, 2005. ”Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life“. Journal of paediatrics and child health, 41, 331-33.

Boon JA, 2012. ”Veterinary echocardiography“. 2nd ed., Blackwell Publishing, USA.

Borde L, Amory A, Leroux AA, Alhaidar A, Bordet FI, Detilleux J, Sandersen CC, 2011. ”Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function in Colic Horses“. Journal of Equine Veterinary Science, 31, 481–87.

Bouhemad B, NicolasRobin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ, 2009. ”Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction“, Crit Care Med, 37,441-7.

Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA, 2011. ”Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality“. Crit Care Med, 39, 259–65

Brandt S, Regueira T, Bracht H, 2009. ”Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models“. Crit Care, 13, R186

Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kutler KG, Litwin SE, Grisson CK, 2012. ”Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study“. Critical Ultrasound Journal, 4, 1-9.

Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, Becker BF, 2005. "Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts“. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol, 289, H1993-H1999.

BrunBuisson C, Doyon F, Carlet J, 1995. ”Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units: French ICU Group for Severe Sepsis“. JAMA, 274, 968-74.

Butler AL, 2011. "Goal-Directed Therapy in Small Animal Critical Illness“.Vet Clin Small Anim 41 , 817–38

Cecconi M, DeBacker D, Antonelli M, Beale R, Bakker B, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A, 2014."Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine“. Intensive Care Med, 40, 1795–1815.

Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, 2004. ”Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis“. Crit Care Med, , 32, 660–65.

Choi PT, Yip G, Quinonez LG, 1999. ”Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review“. Crit Care Med, 27, 200-10.

Cholley BP, VieillardBaron A, Mebazaa A, 2006. ”Echocardiography in the ICU: time for widespread use! “. Intensive Care Med, 32, 9-10.

Çitil M, Gökçe E, 2013. " Neonatal Septisemi“. Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 4, 62-70.

Coats TJ, Brazil E, Heron M, MacCallum PK, 2006. ”Impairment of coagulation by commonly used resuscitation fluids in human volunteers“. Emerg Med J, 23, 846-9.

Constable PD, 2007. ”General Medicine“. Veterinary Medicine Ed Radostits OM, 10th ed. Salinders, USA, 51-58.

Constable PD,1999. ”Acute Endotoxemia Increases Left Ventricular Contractility and Diastolic Stiffness in Calves“. Shock, 12, 391-401

Constable PD, 2003. ”Uses of antibiotics to prevent calf diarrhea and septicemi“. Bovine Pract, 37, 137-142.

Constable PD, 2004. ”Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea“. J Vet Intern Med, 18, 8-17.

Cordemans C, DeLaet I, VanRegenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML, 2012. ”Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance“. Ann Intensive Care, 2, S1.

Costa S, Zecca E, DeRosa GA, DeLuca D., Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C, 2007. ”Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? “. Acta Paediatrica, 96,181-84.

DeJonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, Authier FJ, DurandZaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, 2002. "Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study“. JAMA, 288, 2859-67.

DeMontmollin E, Annane D, 2011. "Year in review 2010: Critical Care - multiple organ dysfunction and sepsis“. Critical Care, 15, 236

Dellinger RP, 2003. ”Cardiovascular management of septic shock“. Crit Care Med, 31, 946-55.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, 2013. ”Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock“, Crit Care Med, 41, 580-637.

Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S, 2005. ”Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi“. Anadolu Kardiyol Derg, 5, 305-11.

Elbers PWG, Ince C, 2006. ”Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness-Classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock“. Crit Care, 10, 221.

ElKhuffash AF, Molloy EJ, 2008. ”Serum troponin in neonatal intensive care“. Neonatology, 94, 1-7.

Ellman H, 1984. "Capillary permeability in septic patients“. Crit Care Med,12, 629-33

Elmalı E, Karaeren Z, Çağdaş Ö, Akan ÖA, 2005.”Akut koroner sendrom şüpheli hastalarda kardiyak troponin T ve troponin I’nın karşılaştırılması“. Turk J Biochem, 30, 212-1.

Elmas M, Yazar E, Uney K, 2006.”Influence of Escherichia coli endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits“. J Vet Med A, 53, 410-14.

EtchecoparChevreuil C, François B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P, 2008. "Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study“. Intensive Care Med, 34, 250-56.

Evans TW, Smithies M, 1999. "ABC of dysfunction: Organ dysfunction“. Br Med J, 318, 1606-09

Fecteau G, Bradford PS, Lisle WG, 2009. “Septicemia and Meningitis in the Newborn Calf ”. Vet Clin Food Anim, 25, 195-208.

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, 2004. ”A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit“. N Engl J Med, 350, 2247-56.

Fink MP, 2001.”Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis“. Crit Care Clin, 17, 219-37.

Flierl MA, Rittirsch D, HuberLang MS, Sarma JV, Ward PA, 2008. ”Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis“. Mol Med, 14, 327-36.

Franchini M, Lippi G, Manzato F, 2006. "Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of DIC“. Thromb J, 4, 4-10

Francios J, Thierry F, Bernard P, Yann L, Antoine V, Alain B, JeanPierre B, 1999. ”Persistent Preload Defect in Severe Sepsis Despite Fluid Loading A Longitudinal Echocardiographic Study in Patients“. CHEST, 116, 1354-59.

Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent J L, 1995. ”Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis“. Critical Care Medicine 23, 1184-93.

Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RVP, Becker L, Martinelli N, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, 2011. ”Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothlial function and mortality“. Journal of Critical Care, 27, 319-e9

Gokce HI, Gokce G, Cihan M, 2007. ”Alterations in coagulation profiles and biochemical and haematological parameters in cattle with traumatic reticuloperitonitis“. Veterinary research communications, 31, 529-537.

Greer JR, 2015. ”Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis“. BJA Education,15, 316-21.

Griffee MJ, Merkel MJ, Wei KS, 2010.”The role of echocardiographic in hemodynamic assessment of septic schock“. Crit Care Clin, 26, 365-82.

Groeneveld AB, 2000. ”Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? “. Crit Care, 4, 16-20

Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R, 2005. ”Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods“. International journal of cardiology, 101,209-12.

Guillamet MC, Rhee C, Patterson AJ, 2012. ”Cardiovascular management of septic shock“, In Curr Infect Dis Rep, 14, 493-502.

Gunes V, Ozcan K, Citil M, Onmaz AC, Erdogan HM, 2010. "Detection of myocardial degeneration with point-of-care cardiac troponin assays and histopathology in lambs with white muscle disease“. The Veterinary Journal, 184, 376-78.

Gunes V, Atalan G, Citil M, Erdogan H M, 2008. ”Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle“. Vet Rec, 162, 514-17.

Gunes V, Erdogan H M, Citil M, Ozcan K, 2005. ”Assay of cardiac troponins in the diagnosis of myocardial degeneration due to foot-and-mouth disease in a calf“. Vet, Rec, 156, 714-15.

Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA, 2002. ”Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome“. Circulation, 106, 2871-72.

Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL, 2010. ”Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension“. Crit Care, 14, R142.

Hessel M, Michielsen E, Atsma D, Schalij M, VanDerValk E, Bax W, Hermens W, VanDieijenVisser MP, VanDer Laarse A, 2008. ”Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage“. Exp Mol Pathol, 85, 90-95.

Hillis GS, Fox KAA, 1999.”Cardiac troponins in chest pain : Can help in risk stratification“. British Medical Journal, 319,1451-52.

Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G, 2011. ”Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? “. J Cardiothorac Vasc Anesth, 25, 526-35

Hotchkiss RS, Karl IE, 2003. ”The pathophysiology and treatment of sepsis“. N Engl J Med, 348, 138-50.

Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, 1990. ”Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients“. Crit Care Med, 18, 275-77.

Irmak K, Sen I, Col R, Birdane FM, Guzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A, Turgut K, 2006. ”The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock“. Vet Res Comm, 30, 497-503.

Jain NC,1993. "Coagulation and its Disorders, Essentials of Veterinary Haematology. Lea & Febiger. Philadelphia, USA.

Jardin F, BrunNey, D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP, 1990. ”Sepsis-related cardiogenic shock“. Crit Care Med, 18, 1055-60.

Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, VieillardBaron A, Beauchet A, Bourdarias JP, 1999, ”Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock“. Chest, 116, 1354-59.

Jarrar D, Chaudry IH, Wang P, 1999. "Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: Mechanisms and therapeutic approaches“. Int J Mol Med 4, 575-83.

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

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, 1985. "Prognosis in acute organ- system failure“. Ann Surg, 202, 685-93.

Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beeri R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL, 2012. "Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock“. Eur Heart J, 33, 895-903.

Landry DW, Oliver JA, 2001. "Pathogenesis of vasodilatory shock“. N Engl J Med, 345,588-95.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, 2005. "Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group“. J Am Soc Echocardiogr, 18,1440-63.

Langhorn R, Oyama MA, King LG, Machen MC, Trafny DJ, Thawley V, Willesen JL, Tarnow I, KjelgaardHansen M, 2013. ”Prognostic Importance of Myocardial Injury in Critically Ill Dogs with Systemic Inflammation“. J Vet Intern Med, 27, 895-903.

Lee WL, Slutsky AS, 2010. Sepsis and endothelial permeability“. N Engl J Med, 363,689-91.

Levi M, 2005. "Disseminated intravascular coagulation: What's new? “. Critical care clinics, 21, 449-67.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, 2003. “2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference“. Intensive Care Med, 29, 530-38.

Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, 1997. ”Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients“. Intensive Care Med, 23, 417-22.

Lin J, Apple F, Murakami M, Luepker R, 2004. "Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes“. Clin Chem, 50, 333-38.

Lofstedt J, Dohoo IR, Duizer G, 1999. "Model to predict septicemia in diarrheic calves“. Journal of Veterinary Internal Medicine, 13, 81-88.

Losser MR, Forget AP, Payen D, 2006. "Nitric oxide involvement in the hemodynamic response to fluid resuscitation in endotoxic shock in rats“. Crit Care Med, 34, 2426-31.

Marik P, Varon J, 1998. ”The hemodynamic derangements in sepsis: implication for treatment strategies“. Chest, 114, 854-60

Marik PE, Monnet X, Teboul JL, 2011. ”Hemodynamic parameters to guide fluid therapy“. Annals of Intensive Care,1,1.

Martin, G.S., Mannino, D.M., Eaton, S, Moss M, 2003. "The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000“. N Engl J Med, 348,1546-54.

Martin C, Papazian L, Perrin G, 1993. ”Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? “. Chest, 103, 1826-31.

Martin C, Viviand X, Leone M, 2000. ”Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock“. Crit Care Med, 28, 2758- 65.

McKenzie HC, Furr MO, 2001. "Equine Neonatal Sepsis: The Pathophysiology of Severe Inflammation and Infection“. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition, 23, 661-672.

McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I, 2007. ”Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock“. Crit Care Med, 35, 1019-26.

Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR, 2004. "Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock“. Int J Cardiol, 95,13-17.

Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef M H, 2013. ”Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality“. Critical care, 17, 1.

Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH 2009. ”The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock“. Chest, 136, 102-9.

Natanson C, Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Peart KW, Banks SM, MacVittie TJ, Walker RI, Parrillo JE, 1989. ”Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. Escherichia coli and Staphylococcus aureuschallenges in a canine model of human septic shock“. J Clin Invest, 83, 243-51.

Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA, 2006. “Severe sepsis and septic shock:Review of the literature and Emergency Department management guidelines“. Annals of Emergency Medicine, 48, 28-54.

Ognibene, F.P., Parker, M.M., Natanson, C, Shelhamer JH, Parrillo JE, 1988. ”Depressed left ventricular performance. Response to volüme infusion in patients with sepsis and septic shock“. Chest, 93, 903-10.

Olivo G, Guglielmo C, Giuliano M, 2006. “Sepsis associated cardiomyopathy“. Current Anaesthesia and Critical Care, 17, 349-58.

Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, Oh J, 2014. "Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function“. Crit Care, 18, R149.

Osterbur K, Mann FA, Kuroki K, DeClue A, 2014. "Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals“. J Vet Intern Med 28,1141-51.

Otto CM, 2007. “Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? “. J Vet Emerg Crit Car, 17, 329-32.

Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F, Tighe D, Bennett ED, 2000. "Pathophysiology of septic encephalopathy: A review“, Crit Care Med, 28, 3019-24.

Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE, 1984. ”Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock“, Ann Intern Med. 100,483-90.

Parker, M.M., Shelhamer, J.H., Natanson, C, Alling DW, Parrillo JE, 1987. ”Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis“, Crit Care Med,15:923–929.

Parrillo JE, 1993. "Pathogenetic mechanisms of septic shock“. N Engl J Med, 328,1471-77.

Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, 1985. ”A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have acirculating factor that depresses in vitro myocardial cell performance“. J Clin Invest, 76, 1539-53.

Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X, 2012. "Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock“. Crit Care Med, 40, 3146-53.

Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA, 1997. ”Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock“. Intensive Care Med, 23, 553-60.

Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, Troughton RW, 2015. "Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography“. J Am Soc Echocardiogr , 28, 40-56.

Prittie J, 2006 . "Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy“. J Vet Emerg Crit Care ,16, 329-39.

Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, Brown DR, Oh JK, 2012. ”Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock“. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic , 87,620-28.

Qiu HB, Yang, Y, Zhou SX, 2001. ”Prognostic value of dobutamine stress test in patients with septic shock“. Acta Pharmacol Sin, 22, 71-75.

Rabuel C, Mebazaa A, 2006. ”Septic shock: a heart story since the 1960s“. Intensive Care Med, 32, 799-807.

Raghavan M, Marik PE, 2006. "Management of sepsis during the early "golden hours". J Emerg Med, 31,185-99.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS, 2012. "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition“. JAMA, 307, 2526-33.

Rehberg, S., Yamamoto, Y., Sousse, L, Bartha E, Jonkam C, Hasselbach AK, Traber LD, Cox RA, Westphal M, Enkhbaatar P, Traber DL, 2012. "Selective V(1a) agonism attenuates vascular dysfunction and fluid accumulation in ovine severe sepsis“. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 303,H1245-H1254.

Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, 2004. ”Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill“. Intensive Care Med, 30, 1572-78.

Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED, 1999. ”A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock“. Crit Care Med, 27, 2361-6.

Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS, 1998. ”Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size“. American journal of clinical pathology, 110, 241-47.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, 2001.”Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock“. N Engl J Med, 345, 1368-77.

Robinson DJ, Christenson RH, 1999.”Creatine kinase and it’s CKMB isoenzyme: The conventional marker fort he diagnosis of acute myocardial infarction“. J Emerg Med, 17 , 95-104.

Rombeau JL, Takala J, 1997. "Summary of round table conference: Gut dysfunction in critical illness“. Intensive Care Med 23, 476-79.

RomeroBermejo F, RuizBailen M, GilCebrian J, J HuertosRanchal M, 2011. "Sepsis-induced cardiomyopathy“. Curr Cardiol Rev,7, 163-83.

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

Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ, 1996.”Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? “. Crit Care Med, 24, 525-37.

RusseL J, 2006. “Management of sepsis“. N Engl J Med, 355, 1699-713.

Saavedra JM, DeOliveira AM, Jöhren O, Tonelli L, 2000. Chapter IV: ”Brain endothelin and natriuretic peptid receptors“. In, Quirion R, Björklund A, Hökfelt T (Eds): Handbook of Chemical Neuroanatomy, Peptide Receptors. Part I, 125-162, Elsevier Scinces, Amsterdam.

Sanchez LC, 2005. “Equine neonatal sepsis“. Vet Clin Equine, 21, 273-93.

Schierhout G, Roberts I, 1998.”Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials“. Brit Med J, 316, 961-64.

Shapiro N, Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, Parikh S, Jones A, Trzeciak S, Ngo L, Aird W, 2010. "The association of endothelial cell signaling, severity of illness, andorgan dysfunction in sepsis“. Crit Care, 14, R182.

Shapiro NI, Yano K, Okada H, Fischer C, Howell M, Spokes KC, Ngo L, Angus DC, Aird WC, 2008. "A prospective, observational study of soluble FLT-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis“. Shock, 29, 452-57.

Slack JA, Sheila M, McGuirk HN, Erb LL, Coombs D, Susan D, Semrad AR, Marques F, Darien , Fallon L, Burns P, Murakami MA, Apple FS, Peek SF, 2005. "Biochemical Markers of Cardiac Injury in Normal, Surviving Septic, or Non surviving Septic Neonatal Foals“. J Vet Intern Med, 19, 577-80.

Sobel B, Shell W, 1972. "Serum enzyme determination in the diagnosis and assessment of myocardial infarction“. Circulation, 45, 471-82.

Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Yang Y, Soyemi OO, Crookes BA, Heard SO, Convertino VA, 2008. "Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans“. Crit Care Med, 36, 176-82.

Spronk PE, Zandstra DF, Ince C, 2004. ”Bench-to-bedside review:Sepsis is a disease of the microcirculation“. Crit Care, 8, 462-8.

Stead EA,WARREN J V, ”Cardiac output in man: analysis of mechanisms varying cardiac output based on recent clinical studies“. Arch Int Med 80, 237, 1947.

Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, Weitz J, Hofmann U, Weigand MA, 2011. "Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix“. J Surg Res, 165,136-141

Szymankiewicz M, MatuszczakWleklak M, Vidyasagar D, Gadzinowski J, 2006. ”Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns“. J Perinat Med, 34, 220-5.

TaveiraDaSilva AM, Kaulbach HC, 1993. ”Brief report: Shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of Salmonella endotoxin“. N Engl J Med, 328, 1457-60.

Thomovsky E, Johnson PA, 2013.”Shock Pathophysiology“. Compendenium Continuing Education for Veterinarians, E1-E8.

Tiraş B, Yazar E, Elmas M, ”Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım“. Olgun Çelik Ofset Matbaa, Konya, 2007.

Tom WW, Villalba M, Szlabick RE, 1983.”Fluorophotometric evaluation of capillary permeability in gram-negative shock“. Arch Surg, 118, 636-41.

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

Tran DD, Cuesta MA, Van Leeuwen PA, Nauta JJ, Wesdorp RI, 1993. "Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients“. Surgery, 114, 21-30.

Trzeciak S, Rivers E, 2005. "Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis“. Crit Care, 9, S20–6.

Trzeciak S, Rivers EP, 2003.”Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health“. Emerg Med J, 20, 402-5.

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

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

Turgut K, 1995. "Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis“, Bah- çıvanlar Basım Snayi A.Ş. Konya

Turgut K, 2016. "Kedi ve köpeklerde klinik kardiyolojisi, E-Book

Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, Masui K, Yoshioka A, Okuchi K, 2006. "Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock“. Shock, 26, 134-9.

Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, Leroy B, Rime A, Santre, CH, 1993. ”Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study“. Crit Care Med, 21, 1868-75.

VanGenderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, VanBommel J, 2013. "Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers“. Anesth Analg, 116, 351-6.

VerElst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK, 2000. ”Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock“. Clin Chem , 46, 650-7.

VieillardBaron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F, 2008. "Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock“. Crit Care Med, 36, 1701-6.

VieillardBaron A, 2011. ”Septic cardiomyopathy“. Annals of Intensive Care, 1,1-6.

VieillardBaron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F, 2003. ”Hemodynamic instability in sepsis. Bedside assessment by Doppler echocardiography“. Am J Respir Crit Care Med, 168, 1270-6.

VieillardBaron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F, 2001. ”Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study“. Anesthesiology, 94, 400-6.

Vincent JL, DeBacker D, 2013. "Circulatory shock“. N Eng J Med, 369, 1726-34.

Vincent JL, Taccone F, Schmit X, 2007. "Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure“. Contrib Nephrol, 156, 64-74.

Vincent JL, Weil MH, 2006. ”Fluid challenge revisited“. Crit Care Med, 34, 1333-7.

Vincent JL, 1998. ”Cardiovascular alterations in septic shock“. J Antimicrob Chemother, 41, 9-15.

Vincent JL, 2008. ”Understanding cardiac output“. Critical Care 2008, 12,174.

Vincent JL, Abraham E, 2006. “The last 100 years of sepsis“. Am J Respir Crit Care Med, 173, 256-63.

Vincent JL, Ince C, Bakker J, 2012. “Clinical review: circulatory shock-an update: a tribute to Professor Max Harry Weil“. Critical Care, 16, 239.

Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, Pinsky MR, Hofer CK, Teboul JL, de Boode WP, Scolletta S, 2011. "Clinical review: Update on hemodynamic monitoring-a consensus of 16“. Critical care, 15, 229.

Vincent JL, Roman A, Kahn RJ, 1990. ”Dobutamine administration in septic shock.Addition to a standard protocol“. Crit Care Med, 18, 689-93.

Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS, 1995. ”Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium, Infarct sizing using serum profiles“. Archives of pathology & laboratory medicine,119, 799-806.

Wada H, Matsumoto T, Hatada T, 2012. "Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation“. Expert Rev Hematol, 5, 643-52.

Wada H, MatsumotoT, Yamashita Y, 2014. "Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines“. Journal of Intensive Care, 2,15.

Wada H, 2004. "Disseminated intravascular coagulation“. Clin Chim Acta, 344, 13-21.

Ware LB, Matthay MA, 2000. "The acute respiratory distress syndrome“. N Engl J Med, 342, 1334-49.

Weil MH, Henning RJ, 1979. "New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock“. Anesth Analg, 58,124-32.

Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, Hu XY, Zhang SY, Fang Q, Zhu WL, 2012. "The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock“. Crit Care, 16, R71.

Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, Ruß M, Lautenschläger C, Mueller-Werdan U, Ebelt H, 2011. "Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications“. Clin Res Cardiol, 100, 661-8.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AFJr, Hite RD, Harabin AL, 2006. "Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury“. N Engl J Med, 354, 2564-75.

Wolf P, 1991. "Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases“. Am J Clin Pathol, 95, 293-196.

Worthley LIG, 2000. ”Shock: A review of pathophysiology and management Part II“. Critical Care and Resuscitation, 2, 66-84.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, 2013. 2013 "ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines“. Circulation, 128, 1810-52.

Yilmaz Z, Inan OE, Kocaturk M, Baykal AT, Hacariz O, Hatipoglu I, Tvarijonaviciute A, Cansev M, Ceron J, Ulus IH, 2016. ”Changes in serum proteins after endotoxin administration in healthy and choline-treated calves“. BMC Veterinary Research, 12, p.210.

ZanottiCavazzoni SL, Dellinger RP, 2006. ”Hemodynamic optimization of sepsis induced tissue hypoperfusion“. Crit Care, 10, S2.

ZanottiCavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM, 2009. ”Fluid resuscitation influences cardiovascular performance and mortality in a murine model of sepsis“. Intensive Care Med, 35,748-54.

ZanottiCavazzoni SL, Hollenberg SM, 2009. ”Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock“. Current Opinion in Critical Care, 15,392-7.

Zimmerman J, Knaus W, Wagner D, Sun X, Hakim R, Nystrom PO, 1996. "A comparison of risks and outcomes for patients with organ system failure: 1982–1990“. Crit Care Med, 24, 1633-41.

7. EKLER

Etik Kurul Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
ETİK KURUL (SÜVFEK) KARARLARI

Toplantı Tarihi	29.01.2015	Toplantı Sayısı	2015/01	Karar Sayısı	2015/04

S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmail ŞEN tarafından sunulan **"Doğal gelişen şiddetli sepsisli ve septik şoklu buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonların ve bu fonksiyonların uygulanan tedaviye bağlı değişimlerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi; Longitudinal çalışma"** başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.

Bu araştırmanın longitudinal bir çalışma olmasının araştırmaya ayrı bir önem kattığı ve şiddetli sepsis ve septik şok olan buzağılarda canlandırma sürecinde ekokardiyografik sol ventrikül (LV) sistolik değişikliklerin longitudinal çalışma ile belirleneceği ifade edilmektedir.

Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından **"Uygun olduğuna"** oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ Başkan	Prof. Dr. Uğur USLU Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ Üye	Doç. Dr. Mustafa GARİP Üye (Katılmadı)

Doç. Dr. Serdar İZMİRLİ Raportör Üye	Ayşegül KURTBEYOĞLU Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi (Katılmadı)	Salih Zeki ALPTEKİN Sivil Üye

8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Tebrizde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Urmiya'da tamamladıktan sonra 2005 yılında Urmia İslamik Azad Üniversitesinde Veteriner Fakültesinde eğitim hakıını kazandı. Altı yıl eğitimin sonunda, 2011' de Tahran İslamik Azad Üniversitesi, Araştırma ve Geliştirme merkezinde Büyükbaş Hayvanların İç Hastalıklarını bölümünü kazandı. Buna rağmen 2012 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesini İç Hastalıkları Anabilim dalında doktora öğrencisi olarak eğitimine başladı. Daha sonra 2015 yılında Yüksek Öğretim Kurulu kararıyla yabancı öğretim görevlisi olarak, göreve başladı ve halen devam etmektedir.