



Muhammed Sertaç EROĞLU^{1,a}
Akın KIRBAŞ^{2,b}

¹ Atatürk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Erzurum, TÜRKİYE

² Bozok Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yozgat, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-4243-8273

^b ORCID: 0000-0001-9159-3240

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu ve Sepsis*

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), mikroorganizma ile kontamine veya kontamine olmayan etkenlerden dolayı vücudun hematolojik ve immünolojik yanıtlar verdiği olaylar bütünüdür. SIRS ile enfeksiyonun birlikte bulunması sepsistir. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler etiyojide önem arz eder. Mukozalarda hiperemi ve peteşiyel kanama odakları, kapiller dolun zamanında uzama, diş etlerinde belirgin koyu renkte toksik çizginin belirmesi gözlenen yaygın klinik bulgulardır. Bu klinik bulgular dinamik ya da dinamik olmayan yanıt dizinlerini barındırmaktadır. Hematolojik profilde lökositöz/lökopeni, nötrofili/nötropeni, lenfopeni, anemi ve trombositopeni önemli sonuçlardır. Biyokimyasal profilde hiperglisemi/hipoglisemi, hipoalbuminemi ve hiperbilirubinemi yaygın bulgulardır. Tanıda, anamnez, klinik bulgular, biyokimyasal biyobelirteçler ve hematolojik parametreler birlikte değerlendirilmelidir. Prognoz değerlendirilirken günlük tedaviye verilen etkin yanıtın yorumlanması gerekir. Tedavide diyet, antibiyotik, immünoterapi, sıvı ve elektrolit uygulamaları, semptomatik ve destekleyici tedaviler önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SIRS, sepsis, inflamasyon, tanı, prognoz, tedavi

Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is the set of events that the body gives hematologic and immunologic responses due to microbial contaminated and decontaminated reasons. It is sepsis that SIRS and infection co-exist. Infectious and non-infectious causes are important in etiology. Hyperemia and petechial bleeding foci, prolongation of capillary filling time, the presence of a distinctive dark toxic line on the gums is common clinical signs. These clinical symptoms include dynamic or non-dynamic response index. Hematologically, leukocytosis/leukopenia, neutrophilia/neutropenia, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia are important results. Hyperglycemia or hypoglycemia, hypoalbuminemia, and hyperbilirubinemia are common findings in the biochemical profile. For diagnosis clinical findings, anamnesis, serum biochemical parameters, serum bioindicators, and hemogram findings should be evaluated together. When evaluating prognosis in SIRS and sepsis, the effective response to daily treatment should be interpreted. In treatment, diet, antibiotics, immunotherapy, fluid and electrolyte applications, and symptomatic and supportive treatments are important.

Key Words: SIRS, sepsis, inflammation, diagnosis, prognosis, treatment

1. Giriş

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), konağın septik ve septik olmayan etkenlere karşı şekillendiği klinik, hematolojik ve immünolojik yanıtıdır. Hem beşeri hem de veteriner hekimlikte yaygın olarak görülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda yoğun antibiyotik kullanımlarına rağmen mortalite oranları yüksektir (1, 2). İnflamasyon mediatörlerinin lokal salınımı, konağın gerçekleştireceği yanıtın gelişimi açısından önemlidir. Sitokinlerin takibi enfeksiyonun erken teşhisini, hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmayı ve etkili bir tedavi protokolü belirlemeyi sağlamaktadır. İnflamasyona karşı oluşan primer ve sekonder mediatörler arasındaki ilişkinin anlaşılması enfeksiyonu ve çoklu organ yetmezliği sendromu (ÇOYS) gibi kötü prognozun ortaya konulmasında önemlidir (3).

2. Tanımlar

Bakteriyemi: Dolaşımda canlı bakteri varlığı olarak tanımlanmaktadır (4).

Endotoksemi: Dolaşımda endotoksin bulunmasıdır. Bu endotoksinler gram negatif bakterilerin veya gram negatif enterik bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkaritlerin (LPS) intestinal mukozal bariyeri aşması sonucu açığa çıkmaktadır (1).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Mikroorganizma ile kontamine veya kontamine olmayan nedenlerden dolayı vücudun hematolojik ve immünolojik yanıtlar verdiği olaylar silsilesidir (1). Uluslararası sepsis tanımları konferansında, mikrobiyal enfeksiyon ile ilişkili sendromlar ve sonrasında gelişen immün yanıt için "sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" tanımı kabul görmüştür (5).

Geliş Tarihi : 24.12.2019
Kabul Tarihi : 22.02.2020

Yazışma Adresi
Correspondence

Akın KIRBAŞ
Bozok Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yozgat – TÜRKİYE

akindahiliye55@yahoo.com

* ATAVET I. Uluslararası Öğrenci Kongresi, 4-6 Aralık 2019, Erzurum/Türkiye.

Sepsis: SIRS varlığında mikrobiyel enfeksiyonun saptanmasının sepsisin tanısında yeterli olduğu bildirilmiştir (6).

Septisemi: Patojenlerin ve toksinlerinin dolaşım yolu ile çeşitli doku, organ ve sistemlere akut geçiştir (4).

Septik şok: Sepsis olgularında yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon, perfüzyon bozuklukları ve organ disfonksiyonlarının meydana geldiği olaylar bütünüdür (7).

Çoklu organ disfonksiyon sendromu (ÇOYS): Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etkenlerden dolayı şekillenen SIRS olgularında en az iki organın fonksiyon kaybı ile sonuçlanması durumudur (8).

3. Etiyoloji

SIRS'in etiolojisinde bulunan enfeksiyöz (virüsler, bakteriler, parazitler, riketsiyalar, mayalar ve mantarlar) ve enfeksiyöz olmayan etkenler (hipoksi, toksinler, travmatik olaylar ve immünolojik nedenler) sistemik inflamatuvar yanıtı meydana getirirler (9). Hayvanlarda sepsis olgularının büyük çoğunluğu gram negatif bakteriler tarafından oluşturulmaktadır (10). Sepsise kedi, köpek ve çiftlik hayvanlarında çoğunlukla abdomen kaynaklı enfeksiyöz ajanların neden olduğu belirtilmektedir (11). Köpeklerde bu duruma ilaveten solunum sisteminin dahil olduğu, kedilerde ise en çok peritonit, piyotoraks ve hepatik apselerin neden olduğu bildirilmektedir (12). Çiftlik hayvanlarında ayrıca transport stresi, sürü yönetimindeki hatalar, olumsuz çevre şartları, sıcaklık ve soğuk stresi, rasyon düzensizlikleri, umbilikal veya gastrointestinal enfeksiyonların rol oynadığı belirtilmiştir (1).

4. Patogenez

Sepsiste inflamasyon, fibrinoliz ve koagülasyon ana olaylardır. Mikrobiyal yük vücutta belirli bir seviyenin üzerinde olduğunda enfeksiyon şekillenmektedir. Bu durum zararlı sonuçlar meydana getirebilen erken dönem inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. İmmün sistem bir an önce mikroorganizma ve moleküllerini tanıyıp yanıt oluşturmakla yükümlüdür (13). Bakteriler, virüsler ve mantarlar ile ilişkili moleküller için patern terimi kullanılmaktadır. Paternler, gram negatif bakterilerde lipopolisakarid (LPS), gram pozitif bakterilerde peptidoglikan ve lipoteikoik asit, mantarlar için hücre duvarında bulunan ergosteroldür. Patojen mikroorganizmalardaki bu paternler immün sistem hücrelerinin yüzeyindeki patern tanıyan reseptörlere bağlanırlar ve doğal immün sistemin yanıtını şekillendirirler. Patern tanıyan reseptörler (PRR) içerisinde sepsis için toll benzeri (TLR) reseptörlerin spesifik olduğu bilinmektedir (14). TLR'ler içerisinde TLR-2 gram pozitif bakterilerin lipoteikoik asidini ve peptidoglikanlarını tanıırken TLR-4 gram negatif bakterilerin LPS'lerini tanımaktadır. TLR'ler hücre yüzey reseptörleri (CD14[±])nin de bulunduğu kompleks haldeki LPS reseptör yapısına bağlanır. TLR-2 ve TLR-4'ün mikroorganizmaların epitoplalarına bağlanması sonucunda sitoplazmada bulunan sitozolik nükleer faktör kapp B

(NF- κ B) aktivasyonu şekillenir ve ardından sitoplazmadan nükleusa NF- κ B geçiştir (15). NF- κ B nükleusun sitokin transkripsiyonunu başlatan bölgelerine bağlanıp pro-inflamatuvar sitokin tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve anti-inflamatuvar sitokin interlökin-10 (IL-10)'un transkripsiyonunu artırmaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinler nötrofillerin, monositlerin, makrofajların ve trombositlerin adezyon kabiliyetini artırarak endotel hücrelerine bağlanmalarına neden olur. Bağlanan hücrelerden proteazların, oksidanların, prostaglandinlerin ve lökotrienlerin salınmasıyla, endotel hücre hasarı ve fonksiyon kaybından dolayı vasküler permabilite artışı olur (15, 16). Bunun sonucunda endotelin ve vazopressin gibi vazodilatörlerin salınımı gerçekleşir. Endotel hücre hasarından dolayı myokardiyal depreasant faktörün bu hücrelerden salınımı olur. Bu maddelerin tamamı kan akışı ve doku perfüzyonunun bozulmasına yol açar. Şekillenen kapiller sızıntı ve ödem ise organlarda iskemi meydana getirir (17).

Aktive olan TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar mediatörler normal sistemik immün cevabı başlatırlar. Bu mediatörler lökositleri ve diğer tüm sitokinleri uarmaya yarayan trombosit aktive edici faktör gibi sekonder mediatörlere direkt ya da indirekt etki ederler. Diğer yandan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-6 ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10, TNF- α salınımını inhibe ederek inflamatuvar yanıtı dengelerler (18, 19). Aktif T hücrelerinden salınan IL-4, TNF- α ve IL-1'i baskımlarken, monositlerden salınan IL-10 inflamatuvar mediatörleri ve prokoagulant aktiviteyi baskımlamaktadır (17).

Koagülasyon süreci IL-1 ve TNF- α 'dan dolayı hasar gören endotel hücre yüzeyinden salınan doku faktörü (TF) tarafından başlatılır. TF, trombin üretimini uyandır ve trombin ise plazmadaki fibrinojeni fibrine çevirip pıhtı oluşumunu sağlar (20). Trombin, trombosit aktivitesini artırır ve organlarda kan akımını yavaşlatan protrombotik mekanizmanın işleyişine katılır. Trombosit, eritrosit, fibrin, lökosit ve hücre kalıntılarının kümeleşmesi kılcal damarlarda tıkanıklığa dolayısıyla kan akışında bozukluğa ve yetersiz sıvı replasmanına neden olur. Bu durum hücrelere ve dokulara yeterli oksijen taşınamamasına neden olur (17). Koagülasyona karşı gelişen yanıt pıhtı yumaklarının çözülmesi ile sağlanır. Doku plazminojen aktivatörü fibrinolizden sorumlu ilk enzimdir. Plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin ise pıhtı yumaklarını çözmekle görevlidir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve trombin aktivatör fibrinoliz inhibitör enzimleri aşırı fibrin çözülmesini baskımlamaktadır (20). Enfeksiyon durumunda fibrinolitik aktiviteyi sağlayan doğal koruyucu enzimlerin işlevselliği yerine gelemez. Baskılanamayan fibrinolitik aktivite ve koagülasyon aktivitesi sonucunda kılcallardaki aşırı fibrin ve pıhtı oluşumundan dolayı organ yetmezliği şekillenir (17).

5. Klinik Bulgular

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu ve sepsisli hayvanlarda mukozalarda hiperemi ve peteşiyel

kanama, kapiller dolum zamanında uzama, dış etlerinde koyu renkte renk değişimi olduğu belirtilmektedir (21). Akut ölümlerin yeni doğanlar için karakteristik olduğu ifade edilmiştir. Septisemiden dolayı meningitis veya meningoensefalitis şekillenmesine bağlı olarak opistotonus, ataksi, konvülsiyonlar ve midriyazis gibi nörolojik bulguların gözlenebileceği de belirtilmiştir (7).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu dinamik ya da dinamik olmayan yanıt dizinlerini barındırır. Dinamik yanıt, ateş, mukozalarda hiperemi, taşikardi, düşük vasküler direnç ve kalp frekansının artışı ile belirirken, dinamik olmayan yanıt ise hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, yüksek sistemik vasküler direnç, anemik mukozalar ve hipotermi ile karakterizedir (9). Neonatal sepsisli buzağılarda kalp ve solunum frekanslarında artış, vücut ısısında artış/azalış, sancı, halsizlik ve iştahsızlığın şekillenebileceği belirtilmiştir (22). Septik taylor ve pnömoniden dolayı şok şekillenen atların bazılarında sadece vücut sıcaklığında artış şekillendiği ayrıca çoklu organ yetmezliği ve ani ölümlerinde meydana geldiği bildirilmiştir (23). Yeni doğan taylarda SIRS kriterleri, hipotermi/hipotermi, lökopeni/lökositoz, taşipne/taşikardi olarak belirtilmiştir (24). SIRS'lı köpeklerde prognoz belirlenmesinde kullanılan kriterler vücut sıcaklığının artması/azalması, kalp frekansının ve solunum frekansının artması olarak ifade edilmiştir (48). Şiddetli sepsisli kedilerde dikkati çeken klinik bulgular kalp frekansında artış/azalış ve solunum frekansında artış olarak belirtilmiştir (25).

6. Laboratuvar Bulguları

6.1. Hematolojik Profil

Hematolojik muayenede, lökositoz/lökopeni, nötrofil/nötropeni, lenfopeni, anemi ve trombositopeninin varlığı sepsiste belirleyici kriterlerdir (26). Şekillenen lenfopeninin, immünsüpresif etkiden ve şiddetli sepsis olgularında oluşan apoptozdan kaynaklandığı belirtilmektedir (27).

SIRS'lı buzağılarda total lökosit (WBC) sayısında artış olduğu belirtilmiştir (27). Septisemik buzağuların WBC ve nötrofil (NEU) sayılarının kontrol grubuna kıyasla önemli bir fark göstermediği ve septisemi grubunun NEU sayılarının hastalığın başlangıcında daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca eritrosit sayılarının (RBC) ve hematokrit düzeylerinin (PCV) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (28).

6.2. Biyokimyasal Profil

Sepsisli ve SIRS'lı hayvanlarda spesifik olmayan yaygın değişimler hiperglisemi veya hipoglisemi, hipoalbuminemi ve hiperbilirubinemi olarak belirtilmektedir (4, 29).

SIRS'lı taylarda yapılan bir çalışmada hipoglisemi veya hiperglisemi, hipoalbuminemi, azotemi, hiperbilirubinemi, ALT, ALP ve kan laktat düzeylerinde artış, glukoz konsantrasyonunda ise azalma olduğu bildirilmiştir (24). SIRS'lı buzağuların serum demir seviyelerinin sağlıklı buzağılara göre azaldığı ve serum demir düzeylerinin SIRS'da yangısal sürecin

izlenmesinde önemli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Diğer taraftan septisemili buzağılarda yapılan bir çalışmada, serum demir düzeylerinin tedaviyle orantılı olarak yükseldiği belirtilmiştir (28). Kırbaş ve ark. (28) septisemili buzağılarda total protein ve globülin konsantrasyonlarının önemlilik arzetmediğini, bununda pasif transfer yetmezliği ve dehidrasyondan kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Ayrıca serum albümin (ALB), üre ve kreatinin (Cr) konsantrasyonlarının yüksek olduğunu glukoz konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre düşük olduğunu belirtmişlerdir. İrmak ve Güzelbekteş (30) septik şoklu buzağılarda serum kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda azaldığını ve prognoz açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir.

6.2.1. Biyobelirteçler

SIRS ve sepsisin tanısında C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve sitokinler yaygın olarak kullanılmaktadır (31) SIRS ve sepsis olgularında IL-6 artışının hastalığın şiddeti, süresi ve mortalitesinin tayininde iyi bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (32). PCT, bakteriyel enfeksiyonlarda nöroendokrin dokulardan sentezlenir ve sistemik sekresyonu yangı mediatörü olarak değerlendirilmektedir (33).

Akut faz yanıt (AFY) enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında ortaya çıkar. AFY'de amaç etkeni izole edip tahrip etmek, mevcut doku hasarını önlemek ve homeostazı dengelemektir. AFY, akut faz proteinlerinin (AFP) hepatik salınmasını uyarır. AFP'lerin salınması TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler tarafından düzenlenir (34). Sığırlarda enfeksiyon hastalıklarını değerlendirmek için haptoglobulin (Hp) ve fibrinojen (Fb) yaygın kullanılan akut faz proteinlerdir (35). Septisemik buzağılarda tedavi öncesi TNF- α , IL-6, PCT, Hp ve Fb konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre önemli oranda yükseldiği ve tedaviyle orantılı olarak bu belirteçlerin konsantrasyonlarının düştüğü belirtilmiştir (28). Septisemili ve ishali buzağılarda serum total sialik asit, lipide bağlı sialik asit ve total protein düzeylerinde artış belirlenmiş ve bu belirteçlerin yangısal olguların tespitini ve prognozunu belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (36). At ve taylarda Fb, sepsis ve SIRS'ın tanısında yaygın kullanılan AFP'dir (37). Köpeklerde CRP, Hp, SAA, albümin ve kanser prokoagulant (Cp) yangı belirteci olan AFP'lerdir (38). SAA'nın SIRS'lı septik köpeklerde kontrol grubuna kıyasla önemli oranda arttığı bildirilmiştir (39). Kediler için SAA, AGP ve Hp önemli akut faz proteinlerdendir. Enfeksiyon durumlarında SAA ve AGP yüksek önemde Hp ise orta önemde bir AFP'dir. Viral enfeksiyonlarda ve operasyon kaynaklı inflamasyonlarda SAA, AGP ve Hp artış gösterirken, ayrıca SAA'nın bakteriyel enfeksiyonlarda artış gösterdiği belirtilmektedir. SIRS ve sepsisli kedilerde serum Hp düzeyinin arttığı bildirilmiştir (40). Sepsisli ve SIRS'lı kedi ve köpeklerin serum kardiyak troponin (cTnI) ve serum kardiyak troponin T (cTnT) düzeylerinde artış belirlenmiştir (41). Sepsisli olgularda sağlıklı olanlara kıyasla serum kreatinin kinaz MB (CK-MB) aktivitesinde, serum kardiyak troponin I (cTnI) ve B-

tipi natriüretik peptid (BNP) konsantrasyonlarında farklılıklar gözlemlenmiştir (42).

6.2.2. Metabolik Profil

Sepsisli buzağıların metabolik profilini değerlendirmede lipitte çözüner metabolitlerin [sfingomyelin, çoklu doymamış yağ asitleri (UFA), gliserol-P-lipid, triakilgliseroller (TAG), kolesterol, fosfolipidler, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), yağ asitleri, total lipid] önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca lipitte çözüner metabolitlerin azalmasının oluşan enerji açığından ileri geldiği belirtilmiştir (31). Neonatal SIRS'lı ve sepsisli hastalarda lipitte çözüner metabolitlerin değişimlerine ek olarak suda çözüner metabolitlerde (asetat, kolin, nikotinamid, kreatin, izopropil alkol, 3-hidroksibütürat, 2-metilglutarat) azalma laktozda artış lizin ve arjinininde azalma görüldüğü belirtilmektedir (43). Metabolik değerlendirme ile erken tanının mümkün olabileceği ve böylece mortalite oranlarının düşürülebileceği ifade edilmiştir (43, 44).

Sepsisli köpeklerde yapılan bir çalışmada, çoklu organ yetmezliği olan SIRS'lı köpeklere kıyasla çoklu organ yetmezliği olmayan SIRS'lı köpeklerin lipid peroksidasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının yükseldiği belirtilmiştir (45).

6.3. Koagülasyon Profili

Sepsisli taylarda ve gastrointestinal sistem kaynaklı SIRS'lı atlarda bozulan hemokonsantrasyonun belirteci olarak trombosit sayısında ve plazma Fb konsantrasyonunda azalma, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in aktivitesinde ve fibrin konsantrasyonunda artma, aktive parsiyel tromboplastin (aPTT/APTT), protrombin ve trombin sürelerinde uzama olduğu belirtilmiştir (46). Sepsisli köpeklerde antitrombin ve protein C düzeylerinde azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin sürelerinde uzama ve D-dimer konsantrasyonunda artış olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu belirteçlerin SIRS'lı hayvanlar için karakteristik olduğu vurgulanmıştır (12, 26).

7. Tanı

Sepsis ve SIRS'ın tanısında vücut sıcaklığı, kardiyovasküler ve solunum sisteminin takibi ve tam kan sayımı özellikle de WBC sayısı kriter olarak değerlendirilmektedir. Sepsis ve SIRS'ın etiyolojisinde spesifik neden veya etken bulunmadığı için klinik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Tanının, serum biyokimya, serum biyobelirteçleri ve koagülasyon profili ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir (1, 47). Buzağılar için vücut sıcaklığı $>38.6^{\circ}\text{C}/<36.6^{\circ}\text{C}$, WBC $<5 \times 10^3/\mu\text{L}/>14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, solunum hızı $>25/\text{dk}$, nabız $<90/>120/\text{dk}$ bu kriterlerden en az ikisinin bulunması sepsis ve SIRS'ın tanısında kullanılan kriterlerdir (1). Taylar için vücut sıcaklığı $<37.2^{\circ}\text{C}/>39.2^{\circ}\text{C}$, WBC $<6.9 \times 10^3/\mu\text{L}/>14.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, solunum hızı $>6/\text{dk}$, nabız $>115/\text{dk}$ bu klinik bulgulardan en az ikisinin bulunması sepsis ve SIRS'ın tanısı için kullanılan kriterlerdir (24). Köpekler için vücut sıcaklığı

$>39.7^{\circ}\text{C}/<37.7^{\circ}\text{C}$, WBC $<4 \times 10^3/\mu\text{L}/>12 \times 10^3/\mu\text{L}$, solunum hızı $>40/\text{dk}$, nabız $>160/\text{dk}$ olmasının sepsis ve SIRS'ta kriter olduğu bildirilmiştir (48). Kediler için vücut sıcaklığı $>39.7^{\circ}\text{C}/<37.7^{\circ}\text{C}$, WBC $<5 \times 10^3/\mu\text{L}/>19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, solunum hızı $>40/\text{dk}$, nabız $>225/\text{dk}/<140/\text{dk}$ olması SIRS ve sepsisin tanısı için kriterdir (47).

8. Prognoz

Sepsisli ve SIRS'lı hayvanlar için prognoz, hastalığın ciddiyetine ve altta yatan etkene veya nedene bağlıdır. Hastalığın akut döneminde prognoz için yorum yapmak mantıklı değildir (48). Prognostik açıdan değerlendirme için günlük olarak tedaviye verilen etkin yanıt yorumlanmalıdır. Ayrıca prognozu belirlerken organ fonksiyon kayıplarının göz önünde bulundurulmasında gerekli olduğu ifade edilmektedir (8).

9. Tedavi

Sepsisli ve SIRS'lı hayvanlar için oluşturulan tedavi protokolü, yaşam kalitesinin artırılmasını, enfeksiyonu ortadan kaldırmayı, yangısal yanıtı sağlıklı hale getirmeyi ve kan volümünü normale döndürmeyi kapsamalıdır. Ayrıca metabolizmayı destekleyen uygulamaları da içermelidir (7, 49).

9.1. Diyet Tedavisi

Hastalar için gıda ve su tüketimi tamamen engellenmemelidir. Ani ve aşırı beslemelerden kaçınılmalı ve yanlış yönde besleme yapılmamalıdır (49). Sindirim sisteminin korunması ve tedavisi için proton pompa inhibitörü, H₂ reseptör antagonistleri ve sükralfat kullanılabilir. Metakloropamid kullanımı ile gastrointestinal sistemin motilitesine yardımcı olunabilir. Etkin besleme ile doku rejenerasyonunun arttığı, enerji elde etmek için proteinlerin kullanımının önleği ve hemostatik dengenin sağlandığı belirtilmektedir. Bu amaç için enteral besleme tercih edilebilmektedir (50, 51). Enteral beslemede her 2-4 saatte bir küçük miktarlarda (3-5 mL/kg) beslemeye başlanmalıdır. Günlük kalori ihtiyacı karşılanana kadar miktar kademeli olarak artırılırken sıklık azaltılmalıdır. Kusma olmadığı sürece miktarın devamlı artırılabilirliği belirtilmektedir. Beslemede bireysel farklılıklar ve tür ihtiyaçları dikkate alınmalıdır. Kediler için diyetle yeterli miktarda taurin bulundurulmalıdır (51).

9.2. Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisinde amaç sistemik ve sekonder enfeksiyonları önlemektir. Nedeni belirlemek ve etkene karşı efektif bir mücadele vermek için antibiyogram yapılmasının gerektiği belirtilmektedir (49). Antibiyogram yapılmadığında geniş spektrumlu (tetrasiklinler, aminoglikozitler, betalaktamlar, amfenikoller, trimethoprim+sulfonamid kombinasyonları, polimiksinler ve florokinolonlar) antibiyotiklerin parenteral olarak kullanılması gerektiği ifade edilmiştir. Kültür sonuçlarından sonra dar spektrumlu antibiyotik kullanımının tedaviyi daha etkili kılacağı belirtilmiştir (52). Hardie (9) bakteriyel direnç karşısında böbrek fonksiyon

kayıbı olmadığında geniş spektrumlu beta laktam grubu bir ilaç olan imipenem'in sepsiste kullanılabilecek en başarılı antibiyotik olduğunu bildirmiştir.

9.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi, bağışıklık mekanizmasının uyarılması, genel direncin istenilen seviyelere taşınması ve kullanılacak antibiyotiklerin etkisinin artırılması için önemlidir. Bu amaçla kan nakli (150-300 mL, iv), septisemi serumları (30-50 mL, sc), kolostrum serumları (5-150 mL, sc) ve gama globülin serumları kullanılabilmektedir (49). Sepsisli ve SIRS'lı atlarda hiperimmün serum veya plazma kullanımı ile klinik bulgular ve mortalite oranlarında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (53). Forbes ve ark. (54) deneysel olarak endotoksemi oluşturulan atlarda hiperimmün serum uygulaması sonrası TNF- α aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Pentoksifilin anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'u stimüle ettiği, nötrofil aktivasyonunu baskıladığı ve NF- κ B'nin aktivasyonunu ise önlediği bildirilmiştir (55). Kortikosteroid kullanımının sitokin, TNF- α inhibisyonu ve hücre zarlarının stabilizasyonunu sağladığı, nötrofil aktivasyonunu önlediği ve düşük doz kullanımının tedavide yararlı etkisinin olduğu belirtilmektedir (56). Kedi ve köpekler için immünosüpresif tedavi için azatioprin, klorambusil ve siklosporinin kullanımının yararlı olduğu belirtilmiştir (51).

9.4. Sıvı ve Elektrolit Tedavisi

Sıvı replasmanında, dehidrasyonun giderilmesi, hemokonsantrasyon dengesinin sağlanması, hipotansiyonun önlenmesi, elektrolit kayıplarının giderilmesi, kan hacminin azalmasının ve vazodilatasyonun önlenmesi, asit-baz dengesinin korunması ve gerekli enerji metabolizmasının sağlanması amaçlanmalıdır (49).

Sepsisli ve SIRS'lı hayvanlarda metabolik sıvı gereksinimini gidermek için izotonik kristalloid sıvılar (10-20 mL/kg) pozitif etki alınıncaya kadar uygulanmalıdır. İzotonik kristalloid kullanımı için %0.9 NaCl, %5 dekstroze, laktatlı ringer, plasmalyte-A[®] ve normosol-R[®] kullanılabılır (57). Hipertonik salin (%7-7.5 NaCl) kullanımının kardiyak kontraktilete artışını önlediği, endotel ödemi azalttığı, vazodilatasyonu ve inflammatuar yanıtı altına aldığı belirtilmektedir. Bu amaçla 1ml/kg/dk'nın üzerine çıkmayacak hızda 4-5 mL/kg dozda kullanılabılır (50). Vasküler sızıntının ve kardiyojenik pulmoner ödemin önlenmesi için kolloidler (20-30 mL/kg/gün) uygulanmalıdır. Bu amaçla hidroksietil nişasta ve dekstran gibi sentetik kolloidler kullanılabılır. Ancak aşırı kolloid kullanımı akut böbrek hasarına, koagülopatiye ve trombosit fonksiyon kaybına neden olacağı için plazma, tam kan ve % 5-25 albümin

kullanılması daha güvenlidir. SIRS ve sepsis olgularında şekillenen hipoglisemi için dekstroze solüsyonları kullanılabılır (50, 57).

9.5. Semptomatik ve Destekleyici Tedavi

İz element, mineral ve vitamin eksikliğinin giderilmesi, ishal varlığında bağırsak salgılarının ve bağırsak motilitesinin azaltılması, mukozanın korunması ve zararlı toksik maddelerin emiliminin engellenmesi gerekmektedir. Bu amaçla tannik asit, keten, pirinç, yulaf lapası ve aktif kömürün kullanılabileceği belirtilmektedir (49). Vitamin ihtiyacı için A, D, E, C ve B vitaminlerinin, iz element ihtiyacı için bakır (Cu), kobalt (Co), selenyum (Se), demir (Fe), çinko (Zn) ve mangan (Mn), mineral madde ihtiyacı için kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve magnezyumun (Mg) kullanılabileceği ifade edilmektedir (58). Bağırsak antiseptiği olarak sulfonamidler, nitrofuranlar, tetrasiklinler, neomisin ve kreolin uygulanabilir. Peristaltiği azaltmak amacıyla spazmolitik ve anelzejik ilaçlar, antiprostaglandin etki için flunixin meglumin kullanılabılır (49).

Hipoksemik (PaO₂<80 mmHg ya da SpO₂<%95) ve hemoglobin düzeyleri düşük olan sepsis ve SIRS olgularında oksijen tedavisinin gerekli olduğu belirtilmektedir (50). Endotoksemik köpek ve buzağılarda kolin kullanımının doku hasarını ve çoklu organ yetmezliğini azalttığını ve kolinin sepsis üzerinde terapotik etkisinin olduğu belirtilmiştir (59). Polimiksin B, endotoksin bağlama aktivitesine sahip ve sitokin inhibisyonu sağlayan geniş spektrumlu siklik peptid antibiyotik olduğu için SIRS ve sepsis olgularında kullanılabileceği belirtilmiştir (60). Atlarda sepsis varlığında lidokain hidroklorür (%2)'ün sistemik kullanımının sodyum kanalını bloke ederek COX-2'nin inhibisyonunu sağladığı ve dokularda nötrofil agregasyonunu azalttığı ifade edilmiştir (61).

Argaman ve ark. (62) sepsisli hastalarda arjinin seviyesinin diğer aminoasitlere oranla düşük seviyelerde seyrettiğini gözlemlemişler ve arjinin kullanımının destekleyici tedavide kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Heyland ve ark. (63) antioksidan ve glutamin kullanılan sepsisli hastalarda mortalite oranlarının azaldığını belirtmişlerdir. Sepsisli hastalarda yüksek doz selenyum kullanımının endotel hasarını önlediğini, sitokin üretimini ve NF- κ B'yi inhibe ettiğini belirtmişlerdir (64). Mattmiller ve ark. (65) deneysel sepsisli ve SIRS'lı olgularda NF- κ B'nin inhibisyonu ile organ hasarının ve mortalite oranlarının azaldığını ifade etmektedirler. Riedemann ve ark. (66) sepsisli hastalarda tedavide aktive protein C kullanımı ile, Van Den Berghe ve ark. (67) yoğun insülin kullanımı ile mortalite oranlarının azaldığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Hart KA, MacKay RJ. Endotoxemia and sepsis. In: Smith BP (Editor). Large Animal Internal Medicine. 5th Edition, St.Louis, Missouri: Elsevier 2015: 682-695.

2. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria for severe sepsis. N Engl J Med 2015; 373: 881.

3. Lotfollahzadeh S. Clinical signs of neonatal calves in experimental colisepticemia. *International Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2015; 9: 1261-1264.
4. Silverstein D, Otto CM. Sepsis. In: Greene CE (Editor). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th Edition, St.Louis, Missouri: Saunders, 2012: 359-369.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538.
6. Zabrecky K, Slovis N, Constable P, Taylor S. Plasma C-reactive protein and haptoglobin concentrations in critically ill neonatal foals. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 673-677.
7. Fecteau G, Smith BP, George LW. Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2009; 25: 195-208.
8. Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 83-87.
9. Hardie EM. Life-threatening bacterial-infection. *Compend Cont Educ Pract Vet* 1995; 17: 763.
10. Costello MF, Drobatz KJ, Aronson LR, King LG. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 897-902.
11. Bonczynski JJ, Ludwig LL, Barton LJ, Loar A, Peterson ME. Comparison of peritoneal fluid and peripheral blood pH, bicarbonate, glucose, and lactate concentration as a diagnostic tool for septic peritonitis in dogs and cats. *Vet Surg* 2003; 32: 161-166.
12. De Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 674-679.
13. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150.
14. Leu TH, Charoenfuprasert S, Yen CK, Fan CW, Maa MC. Lipopolysaccharide-induced c-Src expression plays a role in nitric oxide and TNF alpha-secretion in macrophages. *Mol Immunol* 2006; 43: 308-316.
15. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics* 2011; 7: 6-13.
16. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: New concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326: 262-266.
17. Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, Russell KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse* 2006; 26: 43-54.
18. Shapiro L, Gelfand JA. Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horiz* 1993; 1: 13-22.
19. Randels A. Systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary Technician* 2013; E1-E7.
20. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.
21. Forrest LJ, Cooley AJ, Darien BJ. Digital arterial thrombosis in a septicemic foal. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 382-385.
22. Aldridge B, Garry F, Adams R. Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 1324-1329.
23. Holbrook TC, Munday JS, Brown CA, et al. Toxic shock syndrome in a horse with *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 620-623.
24. Wong DM, Ruby RE, Dembek KA, et al. Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1185-1193.
25. Brady CA, Otto CM, Van Winkle TJ, King LG. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 531-535.
26. De Laforcade AM, Rozanski EA, Freeman LM, Li W. Serial evaluation of protein C and antithrombin in dogs with sepsis. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 26-30.
27. Aydoğdu U, Coşkun A, Yıldız R, Güzelbekteş H, Şen İ. Changes of hematological parameters and serum iron levels in calves with systemic inflammatory response syndrome. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 2018; 34: 56-59.
28. Kirbas A, Kandemir FM, Celebi D, Hanedan B, Timurkan MO. The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicemia. *Acta Vet Hung* 2019; 67: 360-376.
29. Holowaychuk MK, Birkenheuer AJ, Li J, et al. Hypocalcemia and hypovitaminosis D in dogs with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 244-251.
30. İrmak K, Güzelbekteş H. Alteration in some hematological and biochemical parameters in the calves with presumed septic shock. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2003; 9: 53-57.
31. Basoglu A, Baspınar N, Tenori L, Hu X, Yıldız R. NMR based metabolomics evaluation in neonatal calves with acute diarrhea and suspected sepsis: a new approach for biomarker/S. *Metabolomics* 2014; 4: 1.
32. DeClue AE, Sharp CR, Harmon M. Plasma inflammatory mediator concentrations at ICU admission in dogs with naturally developing sepsis. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 624-630.
33. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 609-634.
34. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6: 1045-1056.
35. Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *J Proteom* 2012; 75: 4207-4231.
36. Uzlu E, Karapehlivan M, Çitil M, Gökçe E, Erdoğan HM. İshal semptomu belirlenen buzağılarda serum sialik asit ile bazı biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2010; 21: 83-86.

37. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: The acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* 2002; 9: 211-223.
38. Yılmaz Z, Kocatürk M. Sistemik yangısal cevabın biyobelirteçleri. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics* 2015; 1: 20-30.
39. Jitpean S, Pettersson A, Hoglund OV, et al. Increased concentrations of serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Vet Res* 2014; 10: 273.
40. Mattsson J. Evaluation of in vitro diagnostic (point-of-care) system for quantification of the acute phase protein haptoglobin in cats. Master Thesis, Göteborg: Göteborgs Universitet, Master of Science in Biomedical Laboratory Science, 2014.
41. Langhorn R, Thawley V, Oyama MA, et al. Prediction of long-term outcome by measurement of serum concentration of cardiac troponins in critically ill dogs with systemic inflammation. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1492-1497.
42. Er C, Ok M. Levels of cardiac biomarkers and coagulation profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2015; 21: 383-388.
43. Mickiewicz B, Vogel HJ, Wong HR, Winston BW. Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 967-976.
44. Fanos V, Van den Anker J, Noto A, Mussap M, Atzori L. Metabolomics in neonatology: fact or fiction? *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 3-12.
45. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 1048-1052.
46. Epstein KL, Brainard BM, Gomez-Ibanez SE, et al. Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 307-314.
47. De Clue A. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (Editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8th Edition, St.Louis, Missouri: Saunders, 2017: 523-527.
48. Okano S, Yoshida M, Fukushima U, et al. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet Rec* 2002; 150: 245-246.
49. Bilal T. Yeni Doğanların İç Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü, 2007.
50. McGowan E, Silverstein D. Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis. *Today's Veterinary Practice* 2015; 5: 38-44.
51. Silverstein DC, Beer KA. Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. *J Vet Emerg Crit Care* 2015; 25: 48-54.
52. Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 215-231.
53. McConachie EL, Hart KA. Inflammation, endotoxemia and systemic inflammatory response syndrome. In: Felipe MJB. (Editor). *Equine Clinical Immunology 1st Edition*, Danvers, MA: John Wiley & Sons, Inc 2016: 153-171.
54. Forbes G, Church S, Savage CJ, Bailey SR. Effects of hyperimmune equine plasma on clinical and cellular responses in a low-dose endotoxaemia model in horses. *Res Vet Sci* 2012; 92:40-44.
55. Coimbra R, Melbostad H, Loomis W, Tobar M, Hoyt DB. Phosphodiesterase inhibition decreases nuclear factor-kappaB activation and shifts the cytokine response toward anti-inflammatory activity in acute endotoxemia. *J Trauma* 2005; 59:575-582.
56. Bailey SR. Corticosteroid-associated laminitis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2010; 26: 277-285.
57. Mazzaferro E. *Small Animal Fluid Therapy, Acid-base and Electrolyte Disorders*. London: CRC Press, 2013.
58. House AM, Irsik M, Shearer JK. Sepsis, failure of passive transfer, and fluid therapy in calves. *EDIS* 2008; 7: 1-5.
59. Iicol YO, Yılmaz Z, Ulus IH. Endotoxin alters serum-free choline and phospholipid-bound choline concentrations, and choline administration attenuates endotoxin-induced organ injury in dogs. *Shock* 2005; 24: 288-293.
60. Durando MM, MacKay RJ, Linda S, Skelley LA. Effects of polymyxin B and Salmonella typhimurium antiserum on horses given endotoxin intravenously. *Am J Vet Res* 1994; 55: 921-927.
61. Torfs S, Delesalle C, Dewulf J, Devisscher L, Deprez P. Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 606-611.
62. Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 591-597.
63. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489-1497.
64. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013; 41: 1555-1564.
65. Mattmiller SA, Carlson BA, Sordillo LM. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: Impact on eicosanoid biosynthesis. *J Nutr Sci* 2013; 2:e28.
66. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003; 9: 517-524.
67. Van Den Berghe G, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.