



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2023; 37 (2): 122 - 126
http://www.fusabil.org

Sepsisli Buzağlarda Serum Heparan Sülfat, Sürfaktant Protein-D ve sRAGE Düzeylerinin Diyagnostik Önemi

Meltem SAĞIROĞLU^{1, a}
Murat UZTİMUR^{2, b}
Ömer KIZIL^{3, c}

¹ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Ana Bilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

² Bingöl Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı
Bingöl, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-6547-6809

^b ORCID: 0000-0001-9294-1825

^c ORCID: 0000-0003-0738-5065

Bu çalışmada sepsisli neonatal buzağlarda serum Heparan Sülfat, Sürfaktant Protein-D (SP-D) ve sRAGE gibi biyobelirteçlerin diyagnostik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 20 adet akut ishalli ve sepsis tanısı konmuş olan buzağı ile klinik olarak sağlıklı 12 buzağıdan oluşan toplam 32 adet buzağı kullanılmıştır. Buzağların rutin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra sepsis şüpheli buzağlardaki enfeksiyöz etkenlerin belirlenmesi amacıyla buzağların rektumu rektal uyarımla uyarılmış ve steril dışkı kaplarına gaitaları alınmıştır. Tüm buzağlardan 10 ml'lik antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alınmış ve elde edilen serumlarda Sürfaktant protein-D, Heparan sülfat ve sRAGE düzeyleri ticari test kitleri yardımıyla ELISA cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Kalp ve solunum frekansı açısından sepsisli ve kontrol grubu buzağlar arasında istatistiksel önem belirlenirken ($P<0.001$), vücut sıcaklığı bakımından önem belirlenmemiştir. Total lökosit düzeyleri bakımından ise sepsisli ve kontrol grubu buzağlar arasında istatistiksel önem saptanmıştır ($P<0.05$). Sepsisli ve kontrol grubu buzağlar arasında Heparan sülfat ve Sürfaktant protein-D düzeyleri açısından herhangi bir önem belirlenmemiş, ancak sRAGE düzeylerinin sepsisli buzağlarda kontrollere nazaran önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($P<0.001$).

Sonuç olarak, her ne kadar sürfaktant protein-D ve heparan sülfat düzeylerinin önemli derecede olmasa da yüksek olduğu dikkate alındığında, sepsisli buzağların akciğer dokusunda meydana gelen hasarı ortaya koymada bu biyobelirteçlerin önemi mevcut çalışmada ileriye konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, sepsis, sRAGE, Heparan sülfat, Sürfaktant protein-D

The Diagnostic Importance of Serum Heparan Sulfate, Surfactant Protein-D and sRAGE Levels in Calves with Sepsis

In this study, it was aimed to determine the diagnostic importance of biomarkers such as Heparan Sulfate, Surfactant Protein-D and sRAGE in neonatal calves with sepsis. A total of 32 calves consisting of 20 calves diagnosed with acute diarrhea and sepsis and 12 clinically healthy calves were used in the study. After routine clinical examination of calves, rectum of calves was stimulated by rectal stimulation and stools were collected in sterile stool containers in order to determine infectious agents in calves suspected with sepsis. Blood samples were taken from all calves in 10 ml tubes without anticoagulant, and Surfactant protein-D, Heparan sulfate and sRAGE levels in the obtained sera were determined using an ELISA device with the help of commercial test kits. While statistical significance was determined between the calves with sepsis and control group in terms of heart and respiratory frequency ($P<0.001$), it was not determined in terms of body temperature. In terms of total leukocyte levels, statistical significance was found between calves with sepsis and control group ($P<0.05$). Heparan sulfate and Surfactant protein-D levels were not found to be significant between calves with sepsis and control group, but sRAGE levels were found to be significantly higher in calves with sepsis compared to controls ($P<0.001$).

In conclusion, although surfactant protein-D and heparan sulfate levels are not significantly high, the importance of these biomarkers in revealing lung tissue damage in calves with sepsis has been demonstrated by the present study.

Key Words: Calf, sepsis, sRAGE, heparan sulfate, surfactant protein-D

Giriş

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), konakçının savunma sistemi enfeksiyon odağını tanımlayamadığı veya ortadan kaldıramadığı durumlarda konakta inflamatuvar bir yanıtın başlamasıdır. Canlılarda SIRS gelişip gelişmediği belirlenirken vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum sayısı, total lökosit sayısı, ortalama kan basıncı, oksijen saturasyonunda bazı değişimlerin olması ve bu değişkenlerden en az ikisinin aynı hayvanda mevcut olmasının gerekli olduğu ifade edilmektedir (1-3). Sepsis ise bir enfeksiyon ve SIRS sendromunun bir araya gelmesi sonucu en az bir organda meydana gelen fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır (2, 4). Sepsis konakçı organizmanın yanıtı ile enfekte organizma arasında meydana gelen kompleks bir olaydır.

Bu olaylar meydana gelirken vücutta bir takım değişimler meydana gelir. Bu olaylar sistemik inflamasyon ve immünitede, apoptoziste, endokrin sistemde, koagülasyon ve fibrinliziste meydana gelen bazı değişimlerden oluşmaktadır. Sepsis durumunda meydana gelen bu değişimlerin her biri organizmada önemli değişimlerin meydana gelmesine neden olan endotelial fonksiyonların bozulmasına yol açar ve bu nedenle de sepsisli hastalarda endotelial fonksiyonların önemli rolleri vardır (5-7). Endotelial bariyerde bozulmanın şekillenmesi ve mikrovasküler bariyer bütünlüğünün bozulması vasküler

Geliş Tarihi : 06.04.2023
Kabul Tarihi : 24.04.2023

Yazışma Adresi Correspondence

Meltem SAĞIROĞLU
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Ana bilim Dalı
Elazığ – TÜRKİYE

mkizil@firat.edu.tr

geçirgenlikte artma, kas tonusunda azalma, koagülasyon bozuklukları, şok ve çoklu organ yetmezliklerinin gelişmesine neden olur. Bunlar sepsise bağlı morbidite-mortaliteye direk olarak katkı sağlarlar (8-10).

Buzağılarda sepsis görülmesi ve buna bağlı ölüm oranlarıyla ilgili belirgin veriler bulunmamaktadır. Ancak buzağılarda septisemi gelişimine predispoze faktörlerin mevcudiyetinde sepsisin %30'a varan prevalansa ulaşabileceği belirtilmektedir. Buzağılardaki pasif transfer yetersizliği, enfeksiyöz etkenler, kötü çevre koşulları, iz element yetersizliği, yönetimsel eksiklikler, protein-enerji yetersizliği gibi durumlar sepsisin oluşumuna neden olabilen etmenlerdir (11).

Akciğerlerdeki alveoler epitel glikokaliksler, alveollerin önemli bir bileşenidir. Glikokaliks, hücre zarının dış kabuğunda bulunan proteoglikan ve glikozaminoglikan yapılarından meydana gelen glikoproteinlerdir (12). Glikokaliks tabakasında yer alan glikozaminoglikanlardan önemli bir tanesi heparan sülfattır (HS). Vasküler sistemdeki endotelial glikokaliksler hakkında yeterince bilgi var iken solunum yollarındaki epitelyal glikokalikslerin yapısı ve kompozisyonu hakkında sınırlı düzeyde bilgi mevcuttur (13). Epitelyal glikokaliksler alveollerde hava-kan bariyerinin bütünlüğünün korunması, su ve suda çözünen maddelerin sızmasının önüne geçilmesi ve uzaklaştırılması, çeşitli enfeksiyöz etkenlerin alveollere girişinin önlenmesi gibi birçok önemli fonksiyonları yerine getirmektedir (14).

Sümfaktan protein-D (SP-D) birçok farklı dokuda bulunur ancak majör olarak fonksiyonel özelliklerini solunum sistemi yapılarında gösterir (15). Akciğerlerde bulunan sümfaktanın temel görevi yüzey gerilimini azaltarak alveoler kollapsın önüne geçmektir. Bunun yanı sıra düşük sümfaktanlı yüzey gerilimi solunum döngüsü sırasında alveolar stabiliteyi destekler, farklı boyutlardaki alveollerin eşit verimle çalışmasına izin verir (16). Şu ana kadar SP-D ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda bu proteinin bakteri, virüs, parazit ve mantarları tanıyarak opsonizasyon yoluyla fagositozun gerçekleştirilmesinde önemli işlevleri olduğu da ortaya konulmuştur (15).

Nükleik asit, protein ve lipidlere, şekerlerin non-enzimatik olarak eklenmesi ile oksidatif veya non-oksidatif reaksiyonlarla ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır. AGE'ler inflamatuvar hücrelerdeki AGE reseptörüne bağlanıp (RAGE) nükleer faktör kappa artışına yol açarak sistemik inflamasyonun oluşmasına neden olurlar (17). Vücuttaki çeşitli organlarda RAGE membranlara bağlı (mRAGE) ve çözünebilir (sRAGE) formlarında bulunur (18).

Biyobelirteçler hastalık ve sağlık durumundaki değişiklikleri gösterebilen, patolojik durumların ortaya konulmasını sağlayan biyolojik sürecin önemli yıkım ürünleridir (19, 20) Yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerden HS, SP-D ve sRAGE alveoler epitel hücrelerinde üretilmektedirler. Buradan hareketle bu çalışmada sepsisli neonatal buzağılarda alveoler epitel

hücrelerindeki bu biyobelirteçlerin değişiminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Bingöl Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan 19.10.2022 tarih ve E-85680299-020-79461 sayılı yazı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmada akut ishali ve sepsis tanısı konmuş 1-30 günlük yaşta değişik ırklara mensup 20 adet buzağı ile klinik olarak sağlıklı 12 buzağıdan oluşan toplam 32 adet buzağı kullanılmıştır. Sepsisli buzağılarda bazı tanı kriterleri göz önüne alınarak, vücut sıcaklığının 39.5°C'den yüksek veya 38.5°C'den düşük olması; kalp frekansı 160/dk'dan fazla veya 100/dk'dan az olması; solunum frekansı 45/dk'dan fazla olması; total lökosit sayısı 12.000/mm³'den yüksek veya 4000/mm³'den düşük olması; ortalama kan basıncı 65 mmHg'dan düşük ve oksijen saturasyonu (SpO₂) %90'dan düşük olması gibi kriterlerden en az ikisinin varlığında SIRS geliştiği düşünülmüştür (1,2,21). Buzağılarda bu kriterlerden en az iki tanesinin olması SIRS, buna enfeksiyon durumu veya şüphesi eklendiğinde ise sepsis olarak tanımlanmıştır (2).

Buzağuların rutin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra sepsis şüpheli buzağılardaki enfeksiyöz etkenlerin belirlenmesi amacıyla buzağuların rektumu rektal uyarımla uyarılmış ve steril dışkı kaplarına gaitaları alınmıştır. Elde edilen bu dışkıdan Rotavirus, Coranavirus, Escherichia coli K99, Cryptosporidium parvum ve Giardia yönünden hızlı immunokromatografik ticari ishal test kitleri yardımıyla etiyolojik tarama yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan tüm buzağılardan 10 ml'lik antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alınmış ve serumları ayrılmak üzere soğuk zincir altında laboratuvara ulaştırılmıştır. Kanlar laboratuvara getirildikten sonra santrifüj cihazına (Centurion Scientific, UK) yerleştirilip 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumlar 1.5 mL'lik ependorf tüplere alınıp kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır. Toplanan kan serumlarındaki SP-D (Cat: ELK9743, ELK BIOTECHNOLOGY), HS (Cat: CEA161Ge, CLOUD CLOUNE) ve sRAGE (Cat: ELK9694, ELK BIOTECHNOLOGY) düzeyleri ticari test kitleri yardımıyla firmanın belirlemiş olduğu prosedürler doğrultusunda işlenmiş ve ELISA okuyucusunda (Bio Tek Instruments, USA) okutulmuş düzeyleri belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS programı (22) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sepsis ve kontrol grubu buzağular arasındaki farklılıkların belirlenmesi için normal dağılımı sağlayanlara independent-t testi (HS) normal dağılımı sağlamayanlara Mann Whitney U testi (SP-D ve sRAGE) uygulanmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Tablo 1. Sepsisli ve kontrol grubu buzağuların HS, SP-D, sRAGE düzeyleri ile bazı klinik parametreler ve total lökosit sayılarının ortalama değerleri, standart sapmaları ve istatistiksel önem dereceleri

Parametreler	Sepsis (X±Sx)	Kontrol (X±Sx)	P
Heparan sülfat (pg/mL)	0.09±0.007	0.08±0.007	-
Sülfaktan protein-D (ng/mL)	0.58±0.16	0.55±0.02	-
sRAGE (pg/mL)	19.62±8.35 ^b	11.59±7.77 ^a	**
Kalp frekansı (P/dk)	132.66±22.84 ^b	105.25±3.11 ^a	**
Solunum frekansı (R/dk)	44.43±12.64 ^b	30.41±2.71 ^a	**
Vücut Sıcaklığı (°C)	38.35±1.41	38.91±0.22	-
Total lökosit (1000/mm ³)	13.72±10.28 ^b	7.28±2.03 ^a	*

a, b: Aynı satırdaki farklı harfler arasında istatistiksel fark vardır (*P<0.05, **P<0.01)

Bulgular

Bulguların gösterildiği Tablo 1 incelendiğinde, sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında HS ve SP-D düzeyleri açısından herhangi bir önem belirlenmediği, ancak bu düzeylerin hafifte olsa sepsisli buzağılarda yüksek olduğu, bunun yanında sRAGE düzeylerinin sepsisli buzağılarda kontrollere nazaran önemli derecede (P<0.001) yüksek olduğu görülmektedir. Klinik parametrelerden kalp frekansı (P<0.001) ve solunum frekansı (P<0.001) açısından sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında istatistiksel önem belirlenirken, vücut sıcaklığı bakımından önem belirlenmediği anlaşılmaktadır. Total lökosit düzeyleri bakımından ise sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında istatistiksel önem olduğu (P<0.05) anlaşılmaktadır.

Sepsis tanısı konan buzağılardan toplanan gaita örneklerinin kromotografik dışkı kitleleriyle yapılan incelemelerinde; 7 vakada rotavirüs, 9 vakada koronavirus, 5 vakada criptosporidium parvum, 3 vakada giardia, 4 vakada rotavirüs ile criptosporidium parvum ve 2 vakada koronavirus + criptosporidium parvum + giardia etkenleri belirlenmiştir.

Bulguların gösterildiği Tablo 1 incelendiğinde, sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında HS ve SP-D düzeyleri açısından herhangi bir önem belirlenmediği, ancak bu düzeylerin hafifte olsa sepsisli buzağılarda yüksek olduğu, bunun yanında sRAGE düzeylerinin sepsisli buzağılarda kontrollere nazaran önemli derecede (P<0.001) yüksek olduğu görülmektedir. Klinik parametrelerden kalp frekansı (P<0.001) ve solunum frekansı (P<0.001) açısından sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında istatistiksel önem belirlenirken, vücut sıcaklığı bakımından önem belirlenmediği anlaşılmaktadır. Total lökosit düzeyleri bakımından ise sepsisli ve kontrol grubu buzağular arasında istatistiksel önem olduğu (P<0.05) anlaşılmaktadır.

Sepsis tanısı konan buzağılardan toplanan gaita örneklerinin kromotografik dışkı kitleleriyle yapılan incelemelerinde; 7 vakada rotavirüs, 9 vakada koronavirus, 5 vakada criptosporidium parvum, 3 vakada giardia, 4 vakada rotavirüs ile criptosporidium parvum ve 2 vakada koronavirus + criptosporidium parvum + giardia etkenleri belirlenmiştir.

Tartışma

Yapılan literatür araştırmalarında veteriner hekimlikte sepsisli buzağılarda meydana gelen alveoler tahribatın boyutunun belirlenmesi konusunda herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Akut respiratorik distres sendromlu kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada (23), akciğer tahribatını göstermede sRAGE düzeyinin hastalığın ciddiyetiyle önemli bir korelasyon içinde olduğu belirlenmiştir. Çeşitli inflamatuvar akciğer hastalığına sahip kişiler (Akut respiratorik distres sendromu (ARDS), interstisyel pnömoni, sarkoidoz, solunum yolu enfeksiyonu, akciğer kanseri ve vaskülitisi) üzerinde yapılan bir çalışmada ARDS ve vaskülitisi kişilerdeki sRAGE düzeyinin önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (24). Akut akciğer tahribatı ve respiratorik distres sendromlu (RDS) kişilerde sRAGE'nin tanıya yardımcı bir araç olarak kullanılıp kullanılmayacağına araştırıldığı başka bir çalışmada ise hayatını kaybedenlerde bu belirtecin önemli düzeyde yüksek olduğu, hayatta kalanlarda ise önemli düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda plazma ve alveoler sRAGE düzeyinin akciğer enfeksiyonu ve akciğer tahribatıyla ilişkili olduğu da belirlenmiştir (25). Akut akciğer tahribatını belirlemek amacıyla sRAGE düzeyini ölçmenin akciğer enfeksiyonunu ortaya koymada kullanılabilen bir belirteç olduğunu göstermek adına doğal enfekte insanlar ile deneysel enfekte edilen ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, sRAGE düzeyinin hem deneysel enfekte edilen ratlarda hem de doğal enfekte insanlarda önemli düzeyde yüksek olduğu ve alveoler tip-1 hücreleri tarafından üretilen sRAGE'nin akciğer tahribatına bağlı olarak meydana gelen alveoler tahribatı göstermede önemli bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (26).

İnflamatuvar hava yolu hastalığına sahip olan ve olmayan atlarda dinlenme sırasında ve egzersiz sonrasında serum SP-D düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada (27) inflamatuvar hastalığa sahip olan atlarda SP-D'nin önemli düzeyde yükseldiği ve inflamatuvar hava yolu hastalığına bağlı olarak alveoler tahribatını göstermede önemli ve değerli bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. Deneysel olarak bakteriyel pnömoni oluşturulan atlarda yapılan bir çalışmada ise enfeksiyonun başlangıcında SP-D düzeylerinin serum

amiloid A konsantrasyonundan önce yükseldiği ve bakteriyel pnömonili atlarda SP-D'nin tanısalla amaçla kullanılabilceği ifade edilmiştir (28). Benzer şekilde üst solunum yolu enfeksiyonu bulunan atlarda yapılan bir çalışmada SP-D'nin bu hastalıkta konsantrasyonun önemli düzeyde yükseldiği ve üst solunum yolu hastalığına sahip atların tanısında kullanılabilcek önemli bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (29). Çeşitli akciğer hastalıklarına sahip insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da (30-33) SP-D'nin solunum probleminin şiddetiyle ilişkili olduğu, pnömoniyi erken belirlemede ve solunum sistemi hastalıklarının takibinde sürfaktan protein-D'nin önemli bir belirteç olduğu belirlenmiştir.

Direk olarak pulmoner epitelyumda hasar oluştuğunda HS'nin hava boşluğuna bırakıldığı belirlenmiştir. Ancak hava boşluğuna dökülen HS'nin hasar sonrası meydana gelen iyileşme üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bleomisinle tetiklenen akciğer hasarı sonrası iyileşmede HS'nin iyileşmeyi engellediği belirlenmiştir (34). LPS ile akciğer tahribatı oluşturulan bir deneysel çalışmada epitelyal HS'nin pulmoner bariyerin bütünlüğünün korunmasına katkı sağladığı ancak HS'nin tahrip olmasının akciğerdeki permeabilitenin artmasına neden olduğu ortaya konulmuştur (35).

Sepsiste inflamatuvar aktivasyonla ilişkili olarak meydana gelen patofizyolojik olaylar sırasında kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığındaki değişimlerin yanı sıra lökosit tablosunda da değişiklikler meydana gelebilir (36). Mevcut çalışmada sepsisli buzağılar için bildirilen vücut sıcaklığı, kalp ve solunum

frekansındaki alt ve üst değerler göz önüne alınmış (1, 2, 21), alt ve üst değerlere sahip buzağılar sepsisli kabul edilmiş ve sonuçta çalışmaya alınan buzağılardaki bu parametrelere ait ortalama değerler sonuç olarak bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında sepsisli buzağılarda kalp ve solunum frekansları kontrollere nazaran yüksek olduğu ($P<0.001$) görülmektedir. Bu bulgular sepsisli buzağılarda kontrollere nazaran bu parametrelerin yüksek olduğunu bildiren bazı çalışmalarla (1, 37, 38) uyumlu bulunmuştur. Vücut sıcaklığındaki önemsiz derecede olan düşük değerlerin nedeni olarak, çalışmaya alınan sepsisli birçok buzağıda vücut sıcaklığının düşük olması ve hesaplanan ortalama değere bu şekilde yansması kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Sepsisli buzağılarda lökositöz veya lökopeni gelişebilirken bazen toplam lökosit sayısında değişiklik olmayabilir (39, 40). Mevcut çalışmada sepsis grubundaki buzağuların total lökosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ($P<0.05$) bulunmuştur. Total lökositlerdeki bu artışın nedeninin sepsisli buzağılarda gelişen yangı nedeniyle granülosit sayısındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, sepsisli buzağılar üzerinde yürütülen mevcut çalışmada, sRAGE düzeylerinin sepsisli buzağılarda önemli derecede yüksek olduğu ve her ne kadar sürfaktan protein-D ve heparan sülfat düzeylerinin sepsisli buzağılarda önemli derecede olmasa da yüksek olduğu dikkate alındığında, sepsisli buzağuların akciğer dokusunda meydana gelen hasarı ortaya koymada bu biyobelirteçlerin önemi mevcut çalışma ile ortaya konulmuştur.

Kaynaklar

1. Fecteau G, Pare J, Van Metre DC, et al. Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Can Vet J* 1997; 38(2): 101-104.
2. Fecteau G, Smith BP, George LW. Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* 25(1); 2009: 195-208.
3. Yıldız R, Beslek M, Beydilli Y, Biçici Ö. Evaluation of platelet activating factor in neonatal calves with sepsis. *Vet Hek Dern Derg* 2018; 89(2): 66-73.
4. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4): 609-634.
5. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Annals Int Med* 1991; 115(6): 457-469.
6. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112(1): 235-243.
7. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England J Med* 2003; 348(2): 138-150.
8. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood J Am Soc Hematol* 2003; 101(10): 3765-3777.
9. Lee WL, Liles WC. Endothelial activation, dysfunction and permeability during severe infections. *Curr Opin Hematol* 2011; 18(3): 191-196.
10. König M, Nentwig A, Marti E, Mirkovitch J, Adamik KN, Schuller S. Evaluation of plasma angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in healthy dogs and dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *J Vet Int Med* 2019; 33(2): 569-577.
11. Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Boccardo A, Pravettoni D, Meylan M, et al. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *Vet J* 2018; 234: 61-65.
12. Ochs M, Hegermann J, Lopez-Rodriguez E, Timm S, Nouailles G, Matuszak J, et al. On top of the alveolar epithelium: surfactant and the glycocalyx. *Inter J Mol Sci* 2020; 21(9): 3075, 1-14.
13. Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, Unal S, Bayrakci B, Wagener BM, et al. The glycocalyx and trauma: a review. *Shock* 2016; 45(4): 338-348.
14. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The endothelial glycocalyx: New diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1-8.
15. Sorensen GL. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med* 2018; 5: 1-37

16. Christmann U, Buechner-Maxwel VA, Witonsky SG, Hite RD. Role of lung surfactant in respiratory disease: current knowledge in large animal medicine. *J Vet Int Med* 2006; 23(2): 227-242.
17. Pepp M, Vlassara H. Advanced glycation end products and diabetic complications: a general overview", *Hormones* 2005; 4(1): 28-37.
18. Oczypok EA, Perkins TN, Oury TD. All the "RAGE" in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr Respir Rev* 2017; 23: 40-49.
19. Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1677-1689.
20. Tesch GH. Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology* 2010; 15 (6): 609-616.
21. Aydođdu U, Cořkun A, Yıldız R, Güzelbekteř H, şen İ. Clinical importance of lipid profile in neonatal calves with sepsis", *J Hellenic Vet Med Soc* 2018, 69(4):1189-1194.
22. SPSS. 2015. SPSS 22.0, Statistical package in social sciences for windows. Chicago, USA.
23. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, Bouvier D, Audard J, Clairefond G, et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 191-199.
24. Kamo T, Tasaka S, Tokuda Y, Suzuki S, Asakura T, Yagi K, et al. Levels of soluble receptor for advanced glycation end products in bronchoalveolar lavage fluid in patients with various inflammatory lung diseases. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2016; 28(9): 147-154.
25. Mauri T, Masson S, Pradella A, Bellani G, Coppadoro A, Bombino M, et al. Elevated plasma and alveolar levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts are associated with severity of lung dysfunction in ARDS patients. *Tohoku J Exp Med* 2010; 222(2): 105-112.
26. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima , Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1008-1015.
27. Richard EA, Pitel PH, Christmann U, Lekeux P, Fortier G, Pronost S. Serum concentration of surfactant protein D in horses with lower airway inflammation. *Eq Vet J* 2012; 44(3): 277-281.
28. Hobo S, Niwa H, Anzai T. Evaluation of serum amyloid A and surfactant protein D in sera for identification of the clinical condition of horses with bacterial pneumonia. *J Vet Med Sci* 2007; 69(8): 827-830.
29. Bullone M, De Lagarde M, Vargas A, Lavoie JP. Serum surfactant protein D and haptoglobin as potential biomarkers for inflammatory airway disease in horses. *J Vet Int Med* 2015; 29(6): 1707-1711.
30. Saleh NY, Ibrahim RAL, Hakim Saleh AA, El Shafey Soliman S, Mahmoud AAS. Surfactant protein D: a predictor for severity of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Res* 2021; 1-7.
31. Tantawy AA, Adly AA, Ebeid FS, Ismail EA, Hussein MM, Shaarawy RM, et al. Surfactant protein D as a marker for pulmonary complications in pediatric patients with sickle cell disease: Relation to lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(5): 610-619.
32. Lim M, Zinter M, Bhalla A, Orwoll B, Alkhouli M, Raitu A, et al. Plasma Surfactant Protein-D Is An Early Prognostic Marker of Mortality Among Pediatric ARDS Patients. *Critic Care Med* 2018; 47(1): 588.
33. Tekerek NU, Akyildiz BN, Ercal BD, Muhtaroglu S. New biomarkers to diagnose ventilator associated pneumonia: pentraxin 3 and surfactant protein D. *Ind J Pediatr* 2018; 85(6): 426-432.
34. LaRiviere WB, Liao S, McMurtry SA, Oshima K, Han X, Zhang F, et al. Alveolar heparan sulfate shedding impedes recovery from bleomycin-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318(6): 1198-1210.
35. Haeger SM, Liu X, Han X, McNeil JB, Oshima K, McMurtry SA, et al. Epithelial Heparan Sulfate Contributes to Alveolar Barrier Function and Is Shed during Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59(3):363-374.
36. Aldridge B, Garry F, Adams R. Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 1324-1329.
37. Akyüz E, Sezer M, Kuru M, Naseri A. Changes in Hematology, Some Clinical Biochemical Parameters and Mineral Levels in Neonatal Calves with Sepsis due to Diarrhea. *Van Vet J* 2022; 33 (1): 26-30.
38. Naseri A, Ider M. Comparison of blood gases, hematological and monitorization parameters and determine prognostic importance of selected variables in hypotensive and non-hypotensive calves with sepsis. *Eurasian J Vet Sci* 2021; 37 (1): 1-8.
39. Naseri A. Doğal gelişen şiddetli sepsisli ve septik çoklu buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonların ve bu fonksiyonların uygulanan tedaviye bağlı değişimlerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi; longitudinal çalışma. Doktora Tezi, Konya, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.
40. Akyüz E, Gökçe G. Neopterin, procalcitonin, clinical biochemistry, and hematology in calves with neonatal sepsis. *Trop Anim Health Prod* 2021; 53 (3): 354.