

SEPTİSEMİ ŞÜPHELİ BUZAĞILARDA KOAGULASYON PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kemal IRMAK*

Hasan GÜZELBEKTEŞ*

Geliş Tarihi : 04.06.2003

Özet: Bu çalışmada septisemi şüpheli 15 (Hasta grubu) ve sağlıklı 10 (Kontrol grubu) adet buzağı materyal olarak kullanılmıştır.

Kan örneklerinde PLT sayıları ölçüldü. Koagulasyon profili için plazma APTT, PT, TT, fibrinojen and FDPs düzeyleri tespit edildi.

APTT kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda uzamıştı ($p<0.05$). Fibrinojen konsantrasyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Hasta grubu buzağılarda venöz kan PLT sayıları kontrol grubuna göre önemli oranda düşüktü ($p<0.001$).

Bu çalışmanın sonuçları, septisemi şüpheli buzağı ölümlerinde DIC'in bir risk faktörü olabileceğini akla getirmiştir.

Anahtar sözcükler: Septisemi, Buzağı, DIC

The Evaluation Of Coagulation Profile In Calves With Presumed Septicemia

Summary: Fifteen calves with presumed septicemia (Sick group) and 10 clinically healthy calves (Control group) were used as a material.

The PLT count in blood samples were measured. For the coagulation profile, plasma APTT, PT, TT, fibrinogen and FDPs values were determined.

APTT was prolonged in sick group compared with control group ($p<0.05$). Fibrinogen concentration was found to be higher in sick group than control group ($p<0.01$). There was significantly decrease in venous blood PLT count in experimental group compared to the control group ($p<0.001$).

The documents from the study suggested that DIC can be risk factor for mortality in calves with presumed septicemia.

Key Words: Septicemia, Calves, DIC.

GİRİŞ

Neonatal buzağı ölümleri tüm dünyada sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemlerindendir ve çoğu zaman enfeksiyöz hastalıklara bağlı olarak şekillenmektedir. Buzağılarda diyare, pnemoni ve septisemi en yaygın nedenler olup, ölümler bakteriyemi, viremi ve endotoksemi sonucunda meydana gelir^{1,2}.

Sepsiste koagulasyonun kontakt aktivasyonu, bakteriyel lipopolisakaritlerle meydana gelebilir. Viremide, antijen-antikör kompleksleri, koagulasyon faktörlerinin kontakt aktivasyonu veya koagulasyonun bir kollogen tarafından başlatılmasını takiben endotelial hasar, trombositlerden adenosin difosfat salınımına neden olabilir³. Yangıda, sistemik hiperkoagulyonda Dissemine intravasküler koagulyasyon (DIC) olarak tanımlanan hipokoagulyasyon gelişebilir^{4,5}.

Koagulasyon profilinde birçok laboratuvar testleri DIC süresince anormal olabilir. Bununla birlikte sürekli veya spesifik olarak hiçbir test kesin diagnozu sağlamaz⁶. Protombin zamanında (PT) (ekstrinsik sistem), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) (intrinsic sistem) ve trombin zamanında (TT) anormallik, fibrin yıkılma ürünlerinin (FDPs) varlığı, trombositopeninin gözükmesi ve azalmış fibrinojen düzeyi gibi bulgular DIC'i akla getirir.

Bu test bulguları aynı zamanda hastalık süreçlerinin şiddetine ve fulminant tabiatına ve örnekleme zamanına bağlı olarak değişebilir⁷.

Bu çalışmanın amacı, septisemi şüpheli buzağılarda hemostatik fonksiyonlardaki değişiklikleri değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Hayvanlar: Bu çalışmanın materyalini S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine muayene için getirilen, şok tablosu şekillenmeksizin septisemi bulguları ile karakterize 15 adet (Hasta grubu) ve "Konya Merkezi Araştırma Enstitüsü Çiftliği"ne ait sağlıklı 10 adet (Kontrol grubu) farklı yaş (5-29 günlük) ve cinsiyetlerde, Holştain ırkı buzağı oluşturdu.

Hasta gruptaki buzağılarda; halsizlik, depresyon, hiperemik veya siyanotik mukoz membranlar, dehidrasyon (% 6-10), nabız (>120 vuruş/dakika), solunum sayısı (>45 vuruş/dakika) ve vücut ısısında (>40.5 °C) artış, diyare, solunum güçlüğü gibi klinik belirtiler kaydedildi.

Koagulasyon Testleri: APTT, PT, TT, Fibrinojen ve FDPs konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için, 9 ml venöz kan 1 ml sodyum sitrat (% 3.8'lik) ile

karıştırıldı ve santrifüj edildi. Plazma örnekleri en geç 30 dakika içinde çıkarıldı ve 12-24 saat içinde ölçüldü.

APTT (STA-C.K. Prest® 5) ve PT (STA-Neoplastine® CI Plus 10) ticari kitler kullanılarak, STA® analyzers ile ölçüldü. TT (Thromboquik™) ve Fibrinogen (Fibriquik®) ticari kitler kullanılarak Thromblyser-XR ile ölçüldü. FDPs, FDP plazma kiti (Organon Teknika Corp; Durham, NC, USA) kullanılarak, Lateks aglutinasyon test metoduyla ölçüldü. FDPs'ın istatistiksel değerlendirilmesinde; $<5 \mu\text{g/ml}=1$, $5-20 \mu\text{g/ml}=2$, $>20 \mu\text{g/ml}=3$ olarak gösterildi.

Trombosit (PLT) sayıları, Etilen diamin tetra asetik asit'li (EDTA) venöz kan örneklerinde, hemocell counter (Medonic CA 530) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analizler: Gruplar arası FDPs konsantrasyonlarındaki farkın belirlenmesinde "Chi Square" testi, diğer analizler için ise "Two samples student t testi" (SPSS for Windows) uygulandı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında koagülasyon profili (APTT, PT, TT, Fibrinogen, , FDPs konsantrasyonları ve PLT sayıları) Tablo 1'de sunulmuştur.

APTT kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda uzamıştı ($p<0.05$). Hasta grubunda ortalama Fibrinogen konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.01$), PLT sayısı ise düşük ($p<0.001$) bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında FDPs konsantrasyonunda, istatistiksel olarak bir fark görülmedi. (Median; Hasta=1, Kontrol=1).

Bununla birlikte, her buzağının koagülasyon pro-

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama APTT, PT, TT, Fibrinogen ve FDPs konsantrasyonları, PLT sayıları ve bunların istatistiksel önemlilikleri.

Table 1. The mean APTT, PT, TT, fibrinogen and FDPs concentrations and PLT counts in sick and control groups and their statistical significance.

Parametreler	Hasta grubu (n:15) X±Sx	Kontrol grubu (n:10) X±Sx	P
APTT (sec)	65.1±7.5	42.4±5.7	0.025*
APT (sec)	33.3±3.1	27.78±0.82	0.11
ATT (sec)	34.3±6.0	24.57±1.1	0.13
AFibrinogen (mg/dl)	714±73	410.4±30	0.0012**
APLT ($10^3/\text{mm}^3$)	206.3±24	470±37	0.000***
AFDPs ($\mu\text{g/ml}$)	1.27±0.12	1	

A*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, ***: $P<0.001$

filindeki bireysel bulgular değerlendirildiği zaman, hasta grubunda 6 buzağı, en az 3 anormal koagülasyon profiline sahipti (APTT (80 sec, PT (32.7 sec, TT (32.8 sec, FDPs ($5 \mu\text{g/ml}$, PLT $<150 \times 10^3 \text{ mm}^3$). Anormal APTT ve PLT bulgusu 5 vakada belirlenirken, anormal PT, TT ve FDPs bulguları ise 4'er vakada belirlendi (Grafik 1). Hasta grubundaki buzağılardan 4 adedi tedaviye rağmen öldü. Ölen 4 buzağının 3'ü en az üç anormal koagülasyon profiline sahipti. Diğer 11 buzağı ise tedavi edildi. Kontrol grubu buzağılarda APTT, PT, TT ve FDPs için en yüksek değerler sırasıyla 72.4 sec, 31.9 sec, 30.1 sec, $5 \mu\text{g/ml}$ olarak bulundu. PLT'nin en düşük değeri ise $250 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hasta grubu buzağılar mevcut klinik bulgulara göre septisemi şüphesiyle tedaviye alındı. Tedaviye alınan buzağılardan 4'ü ölürken, diğer 11 buzağı tedaviye olumlu cevap verdi.

Tüketim koagulopatisi ve defibrinasyon sendromu veya intravasküler koagülasyon fibrinolitik olarak bilinen DIC, hayvanlarda tesadüfen ve septisemiye içeren pek çok hastalıkta sekonder olarak meydana gelen en yaygın koagulopatilerden biridir^{8,9}.

DIC'in laboratuvar teşhisi genellikle APTT, PT ve TT'nin uzaması, hipofibrinogeni, FDPs'nin artması ve trombositopeni'ye göre yapılır^{3,6}. DIC'in teşhisinde koagülasyon profilini içeren testlerden en az 3'ünün anormal olması gerektiği bildirilmiştir⁸. Sunulan çalışmada, septisemi şüpheli 15 buzağının 6'sında en az 3 koagülasyon test sonuçları kontrol grubuna göre anormaldi.

APTT intrinsik ve yaygın yolların değerlendirilmesinde kullanılır. PT koagülasyonun ekstrinsik ve yaygın yollarının bir ölçüsüdür. Uzamış APTT ve PT'nin en yaygın nedeni DIC sürecinde pıhtılaşma faktörlerinin artan tüketimidir^{7,9}. Bu çalışmada, Uzamış APTT (5 vakada) ve PT (4 vakada), septisemi şüpheli buzağılarda yaygın koagülasyon profili anormalitesi olarak belirlendi.

Yüksek serum FDPs konsantrasyonu, mononükleer fagositik sistemin temizleme kapasitesini aşan oranda fibrin ve/veya fibrinogen üzerine plazmanın proteolitik etkisini yansıtır. Ölçülen serum FDPs, genellikle koagülasyonun aşırı aktivasyonuna cevap olarak artan fibrinolitikliği gösterir (ör: DIC). Bununla birlikte, şiddetli yangısel süreçler, hemorajik bozukluklar veya aşırı intravasküler fibrin depolanmasına neden olan postoperatif durumlar önemli düzeyde serum FDPs düzeyini yükseltebilir^{3,9}. Bu çalışmada septisemi

şüpheli 4 buzağıdaki FDPs bulguları DIC'in sonucuna yorumlandı.

Büyük baş hayvanlarda trombositopeni (<150.000/ μ l): trombositlerin azalmış veya yetersiz üretimi ve yaşam sürelerinin kısalması ile meydana gelir. Trombosit sayımı, tüketim veya hasarın oran ve şiddetini gözlemek için faydalı bir testtir. Trombositopeni, disemine koagulopatinin yalnızca bir parçası olduğu için hemostatik sistemin diğer komponentleri (ör: PT, APTT, FDPs) ölçülmelidir^{3,7,9}. Bu çalışmada 5 buzağıda trombositopeni tespit edildi. Trombositopeninin yanı sıra, APTT, PT, TT veya FDPs bulgularındaki anormallikler DIC'i akla getirmiştir.

Hipofibrinojemi, azalmış hepatik sentez, DIC süresince artmış tüketim, primer hiperfibrinolizis süresince azalma, veya şiddetli hemoraji süresince kompanse edilemeyecek düzeyde kayıplardan meydana gelebilir^{9,10}. Sunulan çalışmada, hasta grubunda ortalama fibrinojen konsantrasyonu, kontrol grubuna göre önemli oranda ($p<0.01$) yüksek bulundu. Bu durum, karaciğer tarafından fibrinojenin üretimi ve akut-faz reaksiyonlarının dışında çeşitli yangısal ve prokoagulant uyarımlara tepkide hızlı bir şekilde

salıverilmesi sonucu meydana gelebilir.

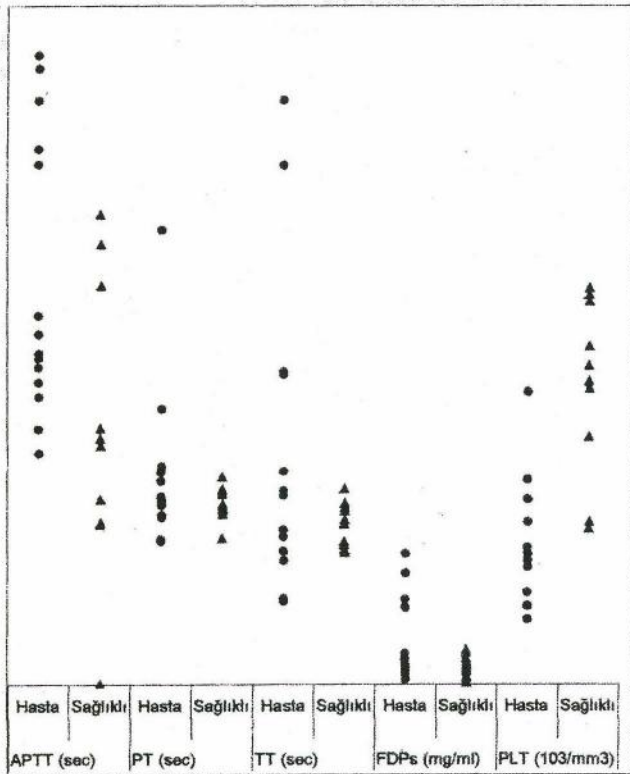
Trombin zamanı, fibrinojenin fibrine dönüşüm oranının bir ölçümüdür. Hipofibrinojemi büyük baş hayvanlarda nadir olduğundan dolayı, uzamış trombin zamanı büyük bir olasılıkla FDPs'in var olduğunu gösterir^{7,9}. Hasta gruptaki buzağılardan 4'ünde TT uzamıştı. Bu buzağılarda ayrıca en az 3 anormal koagulasyon profili değerleriyle birlikte FDPs vardı.

Hemostatik disfonksiyonların, hasta köpek ve insanlarda sık olarak gözlemlendiği ileri sürülmüştür⁴. Hemostatik disfonksiyonların şiddeti az olduğu zaman, hastalığın daha kısa sürede tedavi edilebileceği, bundan dolayı hastalık esnasında DIC'in erken teşhisinin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir^{10,11}. Şiddetli hemostatik disfonksiyonların yüksek mortalite oranıyla birlikte seyrettiği kaydedilmiştir^{12,13}. Sunulan çalışmada, septisemi şüpheli buzağılardan 6'sında en az 3 anormal koagulasyon profili bulunması DIC'e yorumlandı.

Bu çalışmanın sonuçları, septisemi şüpheli buzağı ölümlerinde DIC'in bir risk faktörü olabileceğini akla getirmiştir.

KAYNAKLAR

- 1 Curtis CR, Erb HN, White ME: Descriptive epidemiology of calf hood morbidity and mortality in New York Holstein herds. *Prev Vet Med.* 5, 293-307, 1988.
- 2 Lofstet J, Dahoo IR, Duizer G: Model to predict septicemia in diarrheic calves. *J Vet Intern Med.* 13, 81-88, 1999.
- 3 Jain NC: Coagulation and its Disorders. *Essentials of Veterinary Haematology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 82-104, 1993.
- 4 Otto CM, Rieser TM, Brooks MB and Russel MW: Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *JAVMA*, 217 (10): 1500-1504, 2000.
- 5 Weiss DJ, Rashid J: The sepsis-coagulant axis: a review. *J Vet Lutr Med.* 12, 317-324, 1998.
- 6 Morris DD: Disease of hematopoietic and Hemolymphatic systems. Smith, B. P., *Large Animal Internal Medicine*. The C. V. Mosby Company, USA, 1077-1080, 1990.
- 7 Blood DC, Radostits OM, Henderson JA: *Veterinary Medicine*. Sixth Edition. Bailliere Tindall, London, 304-305, 1983.
- 8 Ritt MG, Rogers KS and Thomas JS: Nefrotic syndrome resulting in thromboembolic disease and disseminated intravascular coagulation in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33, 385-391, 1997.
- 9 Morris DD: Alterations in the clotting profile In. BP. SMITH (ed): *Large Animal Internal Medicine*, The C.V. Mosby Company, Missouri, USA, 445-452, 1990.
- 10 Bayer K: Laboratory markers of coagulation activation. *Arch Pathol Lab Med.* 117, 71-77, 1993.
- 11 Yamamoto K, Saito H: Diagnosis of predictive state of Disseminated Intravascular Coagulation. *Nippon Rinsho.* 51, 74-78, 1993.
- 12 Hammer AS, Couto CG, Swardson C: Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med.* 5, 11-14, 1991.
- 13 King LG: Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *JAVMA*, 204, 407-414, 1994.



Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu buzağılarında APTT, PT., TT, FDPs ve PLT düzeylerinde bireysel değerlerin dağılımı.
Figure 1. The distribution of individual values of APTT, PT, TT, FDPs and PLT in sick and control group of calves.