

Neonatal Buzağı Septisemileri İçin Potansiyel Bir Biyobelirteç Adayı: Presepsin: Geleneksel Derleme

A Potential Biomarker Candidate for Neonatal Calf Septicemia: Presepsin: Traditional Review

^{1b} Abdullah Murat ALTINSOY^a, ^{1b} Vahdettin ALTUNOK^a

^aSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Biyokimyası ABD, Konya, Türkiye

ÖZET Neonatal buzağı septisemisi, genç buzağılarda genellikle pasif transfer yetersizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İshal, pnömoni, omfalit, respiratuar distres sendromu gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Son yapılan bir çalışma ile kritik hastalığa sahip buzağların yaklaşık %34'ünde sepsis geliştiği ortaya konmuştur. Neonatal buzağı septisemilerine bağlı olarak ülke ve dünya genelinde, hayvancılık yapan işletmelerde ciddi ekonomik kayıplar meydana gelmektedir. Klinik pratikte, buzağılarda gelişen sepsisin tanısında kullanılan mevcut yöntemler çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalara rağmen buzağı septisemilerinin patofizyolojisi hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Sepsisin erken aşamada tespit edilmesi hâlinde mortalite oranları ciddi bir biçimde azalmaktadır. Veteriner hekimlik alanında, hastalığın teşhis ve seyri hakkında bilgi almak amacıyla biyobelirteçlerin kullanımı yaygınlık kazanmaktadır. CD14 glikoproteininin, bakteriyel enzimin etkisiyle parçalanması sonrasında presepsin adı verilen çözünür formda bir molekül açığa çıkmaktadır. Presepsinin beşeri hekimlikte, sepsisin erken tanısı ve tedaviye alınan yanıtı izlemek amacıyla kullanımı giderek yaygınlık kazanmaktadır. Presepsin molekülü, sepsis patofizyolojisinde direkt olarak yer alması sebebiyle yaygın kullanılan diğer biyobelirteçlerin önüne geçmektedir. Yenidoğan buzağı septisemisinde presepsin değerlerini ortaya koyan herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu derleme ile beşeri hekimlikte kullanımı giderek artan presepsin molekülünün, neonatal buzağı septisemilerinin teşhis ve seyri esnasında kullanılabilecek umut vadeden bir biyobelirteç olabileceği üzerinde durulmuştur.

ABSTRACT Neonatal calf septicemia usually occurs as a result of passive transfer failure in young calves. It may develop due to causes such as diarrhea, pneumonia, omphalitis, and respiratory distress syndrome. A recent study revealed that approximately 34% of critically ill calves develop sepsis. Due to calf septicemia, serious economic losses occur in livestock enterprises throughout the country and the world. Current methods used to diagnose sepsis in calves are often scanty in clinical practice. In addition, despite the studies, there is not enough information about the pathophysiology of calf septicemia. Mortality rates are significantly reduced if sepsis is detected at an early stage. In veterinary medicine, biomarkers are becoming widespread to obtain information about the diagnosis and prognosis of the disease. After the CD14 glycoprotein is cleaved by the effect of the bacterial enzyme, a released soluble molecule called presepsin. The use of presepsin in human medicine for the early diagnosis of sepsis and monitoring the response to treatment is becoming increasingly common. Presepsin molecule is superior to other commonly used biomarkers as it is directly involved in the pathophysiology of sepsis. There is no study on the values of presepsin in calf septicemia. In this review, it was emphasized that the presepsin molecule, which is increasingly used in human medicine, maybe a promising biomarker that can be used during the diagnosis and prognosis of neonatal calf septicemia.

Anahtar Kelimeler: Presepsin; neonatal buzağı septisemisi; biyobelirteç

Keywords: Presepsin; neonatal calf septicemia; biomarker

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]; bakteriyel, viral, paraziter ve fungal etmenlere karşı aşırı tepkisi sonucu sepsis şekillenmektedir.^{1,2} Sepsis, aynı

zamanda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreci kapsayan karmaşık bir mekanizmaya sahiptir.^{3,4} Son yapılan çalışmalara göre yılda 11 milyon insan, sepsise bağlı olarak hayatını kaybetmektedir.⁵ Neonatal

Correspondence: Abdullah Murat ALTINSOY

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Biyokimyası ABD, Konya, Türkiye

E-mail: veterinarium10@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 13 Feb 2023

Received in revised form: 23 Aug 2023

Accepted: 13 Sep 2023

Available online: 19 Oct 2023

2146-8850 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



dönemde gelişen buzağı sepsisemisi, ülkemizde ve dünyadaki sığır işletmelerinde, önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.⁶ Yeni yapılan bir araştırma ile kritik hastalığa sahip buzağılarda; sepsis görülme oranının %34, ölüm oranının ise %61 olduğu açığa kavuşturulmuştur.⁷ Biyobelirteçler, hastalığın teşhisi, tedavisi ve prognozunda yol gösteren moleküllerdir. Tıp ve veteriner hekimlik alanında, sepsisin teşhisinde biyobelirteçlerin kullanımı gün geçtikçe önem kazanmaktadır.⁸ Veteriner sahasında sepsis için kullanılan biyobelirteçlerin temeli, akut faz proteinlerin incelenmesine ve sitokin ölçümüne dayanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, akut faz proteinler olarak C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve haptoglobulin düzeyleri değerlendirilirken; inflammatuar sitokin olarak ise tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) ve interlökin (IL)-6 gibi sitokinlerin ölçümü gerçekleştirilmektedir. Buna rağmen her iki yöntem için de duyarlılık istenilen düzeyde değildir.⁹ Bu bağlamda, veteriner sahada sepsisin tanı ve prognozu için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Bu derlemede, sepsisin patofizyolojisinde bizzat yer alan ve beşerî hekimlikte, sepsis alanında gün geçtikçe kullanımı artan presepsin molekülünün, neonatal buzağılarda gelişen sepsislerde kullanılabilecek, umut vadeden bir biyobelirteç olabileceği üzerinde durulmuştur.

NEONATAL BUZAĞI SEPTİSEMİSİ

Neonatal buzağı sepsisemisi, 2 haftalıktan küçük buzağılarda genellikle pasif transfer yetersizliğinin bir sonucu olarak gelişmektedir ve sepsis ilerlediği takdirde, çoklu organ yetersizliği ve ölüm gözlemlenmektedir.¹⁰ Sepsis; diyare, pnömoni, omfalitis, meningitis gibi hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Pas ve ark. tarafından gerçekleştirilen, kritik hastalığa sahip çoğu 1 aylıktan küçük buzağılarda sepsis nedeni olarak sırasıyla pnömoni, enteritis, omfalitis, respiratuar buzağı distress sendromu ve artritis yer almıştır.⁷ İşletmelerde büyük bir sorun olarak karşımıza çıkan sepsislerde yapılan birçok çalışmaya rağmen maalesef fazla mesafe kat edilememiştir. Buzağılarda gelişen sepsisin, patofizyolojisi hakkında çok sınırlı sayıda bilgi mevcuttur.^{1,6}

PRESEPSİN VE SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Lipopolisakkarid (LPS), lipoteikoik asit gibi patojenden köken alan moleküllerin [pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)] ya da konak ilişkili hasar sinyallerinin [damaged-associated molecular patterns (DAMPs)] tanınması ile hücreye sepsis başlangıç sinyali sunulmaktadır. Bu moleküller, yüzeyel farklılaşma antijenleri [cluster differentiation factor-14 (CD14)] reseptörünün varlığında, antijen sunan hücreler [antigen presenting cells (APCs)] ve monositlerin yüzeyinde bulunan toll-benzeri reseptör 4'ü [toll like receptor-4 (TLR-4)] aktive ederek, nükleer faktör kappa B geninin transkripsiyonu vasıtası ile başlangıçta IL-6, TNF-a gibi proinflammatuar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu sepsis sendromunu başlatmaktadır.^{11,12} Daha sonrasında ise IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü-beta gibi çeşitli antiinflammatuar sitokinlerin salınımı sonucunda immünsupresyon şekillenmektedir.¹³ Ortaya çıkan immünsupresyon neticesinde; sekonder enfeksiyonlar ve çoklu organ yetersizliği gelişmektedir.¹⁴ APC'den birisi olan makrofajlar, sepsis sürecinde etkin bir rol oynamaktadır. M1 makrofajlar sepsis sürecinin başlangıç aşamasında proinflammatuar sitokinlerin salınımından sorumlu iken, M2 makrofajlar ise daha sonraki aşamada antiinflammatuar sitokinleri ortama salarak immünsupresyonun gelişmesinden sorumludur.¹⁵ Gram negatif bakteriler tarafından ortama salınan LPS'nin septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekmektedir. CD14, hücre membranında olduğu gibi (mCD14) çözünür serbest formda da bulunabilmektedir.¹⁶ Bakteriler tarafından ortama salınan katepsin D proteazının, çözünür formdaki CD14'ü parçalaması neticesinde presepsin adı verilen molekül açığa çıkmaktadır.¹⁷

NEONATAL BUZAĞI SEPSİSLERİNDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

Kullanışlı bir sepsis biyobelirtecinin; yeterince duyarlı ve özgünlüğe sahip olması, yalnızca sepsisin teşhisinde değil, tedavi ve ilerleyen süreç için de yol gösterici olması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmesi beklenir.^{14,18} PAMPs ile

ilişkili olarak patojenler tarafından ortama salınan biyobelirteçler; akut faz proteinlerini ve immün hücrelerden ortama serbest bırakılan sitokinler ve presepsini içerirken; DAMPs ile ilişkili olarak konakçıdan salınan biyobelirteçler ise dokudan salınan prokalsitonin; mideden salınan bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein ve endotelial hasar sonucu ortaya çıkan; anjiyopoietin-2, E-selektin gibi biyobelirteçleri kapsamaktadır.¹⁹ İnsan hekimliğinde sepsiste kullanımı için çalışmalar yürütülen yaklaşık 250'den fazla biyobelirteçten bahsedilmektedir.²⁰ Ancak günümüz pratiğinde çoğunlukla; CRP, prokalsitonin ve artan biçimde presepsin kullanılmaktadır.^{18,21}

Akut faz cevabı olarak, konakçının maruz kaldığı; enfeksiyon, inflamasyon, travma gibi ayırt edici olmayan durumlara karşı etken ile ilk karşılaşan savunma hücreleri tarafından salınan sitokinler, APPs'lerde değişimler meydana getirmektedir.⁹ Pozitif bir akut faz proteini olarak tanımlanan ve pentaksin alt tipi içerisinde yer alan CRP, sığırlarda bir akut faz proteini olarak kabul edilmemektedir.²² Buna rağmen Akgül ve ark. septisemili buzağılarda CRP miktarında hafif de olsa anlamlı bir yükselme saptamışlardır.²³ Haptoglobulin ve SAA sığırlarda majör akut faz proteinleri olarak tanımlanmaktadır. LPS ile deneysel olarak oluşturulan septisemi modelinde, bu 2 akut faz proteininde de anlamlı artışlar ortaya konmuştur.²⁴ Sitokinlerin çoğu, sepsisin çok erken aşamasında ortama salınmaktadır fakat yarılanma ömürleri 4 saat civarındadır. Bu durum, sitokinlerin sepsis tanısında yeterince özgün olmasına ve ölçümleri sonucunda, bireyler arasında önemli farklılıklara yol açmaları neticesinde bu amaç için kullanımlarını sınırlandırmaktadır.⁹ Aynı zamanda sepsisin, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreci de kapsıyor olması, sitokinlerin bu amaçla kullanımını zorlaştıran bir diğer faktör olarak gösterilebilmektedir. Ballou ve ark. deneysel yolla oluşturdukları septisemide, buzağılarda gelişen akut faz cevabın, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerden bağımsız olarak artış gösterdiğini açığa çıkarmışlardır.²⁵ Buna rağmen doğal olarak sepsis gelişen buzağılarda, TNF- α konsantrasyonunun hastalığın ciddiyeti ile beraber arttığını gösteren başka bir çalışma da mevcuttur.²⁶ Guzelbektas ve ark., tarafından

yapılan bir araştırma ile sepsis gelişen buzağılarda, proinflamatuvar sitokin artışına karşın; antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeylerinde de belirgin bir yükselme saptanmıştır, bu sonuç sepsisin patofizyolojisi ile uyumlu gözükmektedir.¹

Yukarıda verilen bilgiler ışığında, sepsisli buzağılar için klinik pratikte her ne kadar yaygınlık kazanmamış ve üzerinde yeterince çalışılmamışsa da APP ve sitokinlerin sepsisin tanısında ve tedaviye yarıta yeteri kadar duyarlı ve özgün olmadığı söylenebilmektedir.

Tiroid bezinde bulunan parafoliküler hücreler tarafından sentez edilen kalsitonin hormonunun, prekürsörü olan prokalsitonin; 116 amino asit dizisini içeren bir proteindir.¹⁸ Sepsisin patofizyolojisinde direkt olarak yer almaz ancak konakçıdan salınan bir hasar biyobelirteci olarak çeşitli dokular tarafından ortama bırakılmaktadır.^{9,19} Yarılanma ömrü 25-30 saat civarındadır.²⁷ İnsan hekimliğinde, sepsisin tanısı ve seyrinde en çok kullanılan biyobelirteç olduğu söylenmektedir.²⁸

Sağlıklı neonatal buzağılarda, serum prokalsitonin düzeylerinin, genç ve erişkin sığırlara nazaran daha düşük olduğu saptanmıştır.²⁹ Bu veri, neonatal septisemiye sahip buzağılarda, artış düzeylerinin daha rahat saptanmasını sağlayarak, prokalsitonini etkili bir biyobelirteç hâline dönüştürebilir.

Bonelli ve ark. sepsisli SIRS'ye sahip buzağılarda, prokalsitonin düzeyleri ortalamasını 166,5 pg/mL olarak bildirmişlerdir. Aynı zamanda, sağlıklı buzağılar ile sepsis ve SIRS'li buzağıları ayırt etmek için "cut-off" değerini 67,39 pg/mL olarak hesaplamışlardır.³⁰

Akyüz ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, neonatal buzağılarda gelişen sepsis sonucunda 72. saate kadar prokalsitonin düzeylerinin sağlıklı gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konmuştur.³¹ Aynı zamanda bu çalışmada, viral sepsisli buzağılarda prokalsitonin düzeyleri, beklenenin aksine şiddetli miktarda yükselmiştir. Bununla birlikte viral etmenlerle mücadele etmek için savunma hücreleri tarafından, ortama salınan interferon gamma ve prokalsitonini inhibe etmektedir.³²

PRESEPSİN MOLEKÜLÜNÜN YAPISI VE VETERİNER HEKİMLİKTEKİ YERİ

CD familyasının en önemli üyelerinden birisi olan CD14; monositler, makrofajlar ve daha az düzeylerde de nötrofiller tarafından salınmaktadır.³³ Ayrıca sığır polimorfo nükleer lökositlerinde de CD14 varlığı gösterilmiştir.³⁴ CD14 molekülü, glikozilfosfatidilinositol ilişkili bir glikoproteindir ve yapısında lösence zengin tekrar [leucine-rich repeat (LRR)] bölgelerini barındırmaktadır.³⁵ Konakçıda, septik sürecin başlatılabilmesi için CD14 opsonik reseptörünün varlığı gerekmektedir. CD14 molekülü; LPS, lipoteikoik asit gibi çeşitli ligandları bağlayıcı bir reseptör olarak görev yapmakta ve sepsise karşı, ilk yanıtın oluşumunda hayati bir rol üstlenmektedir.^{36,37} mCD14 ve suda çözünen (sCD14) formu olmak üzere CD14 molekülünün 2 alt tipi bulunmaktadır.¹⁶ mCD14'ün moleküler ağırlığı 52-55 kilodalton (kDa) arasında iken, sCD14'ün moleküler ağırlığı 48-56 kDa'dır.³⁸ Sığır CD14'ü insan ile yalnızca %72 oranında benzerlik göstermektedir bu oran en yüksek olarak %97 ile buffalo CD14 yapısı ile izlenmiştir fareler ile benzerlik düzeyi ise yalnızca %61 düzeylerinde kalmıştır.³⁹⁻⁴¹ CD14 molekülü; sığır, domuz, koyun, keçi ve bufalolarda 373 amino asit dizisinden meydana gelir iken; insanlarda bu sayı 375, ratlarda 374 ve farelerde ise 366 amino asit dizisi olarak bildirilmiştir.⁴¹ Sığır, koyun, keçi ve buffalo CD14 yapısı arasında ilk 20 amino asit dizisinde, yalnızca 14. amino asitte serinprolin farklılığı mevcuttur.³⁴ Domuz CD14'ü ile sığır CD14'ü arasındaki ilk 20 dizinde 4 amino asit farklılığı gözlenmekte iken; bu fark insan, fare ve ratlarda 7-12 gibi büyük bir amino asit dizisi farklılığı ile kendini göstermektedir.⁴¹ Sığırlarda bulunan CD14 molekülünün ağırlığı 39679,96 Da olarak bildirilmiştir.^{40,42} LRR'lerin, reseptör-ligand etkileşimlerine katıldıkları ve çeşitli fonksiyonları neticesinde erken immün yanıtın oluşumunda rol oynadıkları söylenmektedir.⁴³ Sığır ve insanlarda CD14 molekülünün yapısında 10 adet LRR mevcut iken; bu sayı keçilerde 7 olarak belirtilmiştir.⁴² Bu LRR bölgeleri, sistein vasıtasıyla disülfid köprüleri oluşturacak şekilde birbirlerinden ayrılmışlardır.⁴⁴ Farelerde LRR'nin ekstraselüler ucunun, patojenleri tanımada görev aldığı gösterilmiştir.⁴¹ Bufalolarda ise LRR bölgelerinin daha az olması muhtemeldir ve

bunun sonucu olarak da çeşitli hastalıklara direnç gelişimi, göreceli olarak bufalolarda daha yüksektir.⁴² N-ilişkili glikozilasyon, CD14 molekülünün mCD14 ya da sCD14 formda olmasını belirleyen bir unsurdur.⁴⁵ İnsan CD14 molekülünde N-ilişkili glikozilasyon yerinde 4 adet asparajin kalıntısı izlenmiş iken, çözümlü formda bulunan CD14 molekülünde ise yalnızca 2 adet N-ilişkili glikozilasyon bölgesi gösterilmiştir.⁴⁶ Sığır CD14 molekülünde 3 adet N-ilişkili glikozilasyon bölgesi var iken bu sayı; rat ve farelerde 5, bufalolarda ise 4 adet olarak tespit edilmiştir. O-ilişkili glikozilasyon bölgesi insan CD14 molekülünün yapısında bulunmaz iken, tür melezi sığırlarda 5 adet O-glikozilasyon kısmı gösterilmiştir.⁴² İnsan CD14 molekülünde bulunan 5 disülfid bağının her birinin fonksiyonlarının farklı oldukları gösterilmiştir: İlk iki di-sülfid bağı, CD14 molekülünün yapı ve bütünlüğünü sağlar iken; 3 ve 4. disülfid bağında sisteinin yerini alanin almakta ve bu bağların CD14 katlanmasındaki önemini nispeten azaltmaktadır. Son disülfid bağının ise CD14 molekül katlanması üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı söylenmektedir. CD14 molekülünde, 4 adet LPS bağlanma bölgesi mevcuttur, R1; aynı zamanda LPS'nin birinci sinyal bölgesi ile örtüşmektedir. R1 bölgesinde, sığır ve tavşan arasında homologluk mevcut iken; insan ve farede bulunan R1 kısmında ise hem kendi aralarında hem de sığır ile farklılıklar bulunmaktadır. R2 bölgesinde, sığır ve fare kendi aralarında homolog iken; insan ve tavşan da bu kısım için eş kısımlar içermektedir. R3 bölgesinde, insan ve sığır homologluğu mevcuttur. Alfa-2 ve alfa-3 heliks kıvrımlı yapıları arasında bulunan R4 bölgesi açık ara türler arası çeşitliliğin görüldüğü tek LPS bağlanma bölgesidir.⁴¹ LPS, septik süreci başlatabilmek için mCD14 reseptörünün yanı sıra LBP de ihtiyaç duymaktadır. Daha sonrasında ise bu kompleksin, TLR4 ve miyeloid farklılaşma faktörü-2 ile etkileşimleri neticesinde yaklaşık 55 kDa ağırlığındaki sCD14; çeşitli proteazların etkisiyle parçalanmakta ve 13 kDa ağırlığındaki, çözümlü formda bulunan CD14 molekülünün, N-terminal alt fragmanı olan presepsin molekülü açığa çıkmaktadır.⁴⁷ Presepsin molekülü, 64 amino asitten meydana gelmektedir ve plazma yarılanma ömrü 4-5 saat civarındadır ve plazma düzeyleri 2. saatten sonra pik seviyesine ulaşmaktadır. Presepsin

molekülünün vücuttan uzaklaştırılması başlıca renal yol ile sağlanmakta iken, daha az oranda ise hepatobilier sistem aracılığı ile gerçekleştirilmektedir.^{48,49} Presepsin molekülünün; sepsisin patofizyolojisinde bizzat yer almasından ötürü, diğer biyobelirteçlerin bir adım önüne geçmesi muhtemel gibi gözükmemektedir fakat insan hekimliğinde, plazmadaki presepsin düzeylerinin yalnızca pg/mL gibi küçük seviyelerde kaldığını gösteren çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Prokalsitoninin aksine viral kökenli enfeksiyonlarda da presepsin düzeylerinde anlamlı artışlar gösterilmiştir.³² Bu da bize presepsin salınımının yalnızca LPS etkisi ile gerçekleşmediğini aynı zamanda çeşitli PAMPs'ların da bu salınımı tetikleyebildiğini göstermektedir.

Sepsisli hastalarda sCD14-ST (presepsin) ölçümü, ilk olarak Yaegashi ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup, yaygın kullanılan diğer bir sepsis biyobelirteci olan prokalsitoninden üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Lee ve ark. tarafından gerçekleştirilen; 420 hastayı içeren bir çalışmada, 30 gün içinde ölümü öngören presepsin düzeyleri için cut-off değeri, 821 pg/mL olarak belirlenmiştir.⁵⁰ Kondo ve ark. tarafından gerçekleştirilen metaanalizde, kritik hastalığa sahip olan sepsisli hastalarda, presepsin ve prokalsitoninin, sepsisin teşhisinde benzer etki gücünü gösterdiği ortaya konmuştur.⁵¹ Aliu-Bejta ve ark., tarafından 100 sepsisli hastayı kapsayan bir başka çalışmada, CRP ve prokalsitoninin sepsisin şiddetini ortaya koymada yetersiz kaldığı, presepsinin ise septik şok ile beraber doğru orantılı olarak arttığı açığa çıkarılmıştır.⁵²

Veteriner hekimlik alanında; presepsin düzeyleri yalnızca atlarda incelenmiştir.^{9,53-55} İnsanlarda presepsin ölçümü enzim ilişkili immünoassay (ELISA) ve kemilüminesans immünoassay metodlarına dayanmaktayken, atlarda presepsin ölçümü ise Wagner ve ark. tarafından tür spesifik olarak tasarlanan Multiplex Assay cihazı ile gerçekleştirilmektedir.⁵⁶⁻⁵⁸

Bonelli ve ark. tarafından LPS ile deneysel olarak endotoksemi oluşturulan atlarda, presepsinin kinetiği incelenmiş ve çalışmanın sonunda anlamlı bir yükselme gözlenmemiştir.⁵⁹ Bunun sebebi olarak, ortaya presepsin salınımının, LPS'den ziyade PAMPs'lar tarafından tetikleniyor olması gösterile-

bilir.⁹ Fogle ve ark. tarafından sepsis tanısı almış 35 atta gerçekleştirilen bir çalışmada, presepsin düzeylerinin endotoksemik atlarda, 1.102 ng/mL, sağlıklı atlarda ise 692 ng/mL olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen yapılan alıcı işletim karakteristiği analizi neticesinde eğri altında kalan alan değeri 0,7'den düşük saptanmıştır.⁶⁰ Wagner ve ark. tarafından 15 sepsisli atda yürütülen bir çalışma neticesinde, presepsin düzeyleri ortalaması 465 ng/mL olarak saptanmıştır.⁶¹

Neonatal sepsisli buzağılarda, presepsin molekülü teorik olarak iyi bir biyobelirteç gibi gözükmemekle birlikte presepsin ölçümlerinin insana özgü olarak tasarlanan cihazlar ile gerçekleştirilmesi pek uygun gözükmemektedir. Zira insan ile sığır CD14'ü arasında büyük farklılıklar mevcuttur. Ayrıca fare antikorunun kullanıldığı assay metodları için de aynı şeyler söylenebilecektir zira inek ve fare arasında homolojuluk düzeyleri yalnızca %60'lar düzeyinde kalmaktadır. Bu bağlamda, sığırlardaki CD14 molekülünün yapısı dikkate alındığında, neonatal sepsisli buzağılarda, presepsin molekülünün analizi için türe özgü kitlerin kullanılması gerekli olduğu açıkça ortadadır. Ayrıca şu an için piyasada mevcut olan ELISA sığır presepsin kitleri kullanılarak yapılacak çalışmalar ile presepsinin neonatal buzağı sepsisinde kullanılabilirliğinin ortaya konulmasının yararlı olacağı dikkat çekmektedir.

SONUÇ

Buzağılarda sepsisin tanısı için kullanılan mevcut yöntemler, yeterince duyarlı ve özgün değildir. Aynı zamanda, klinik pratikte sepsisin erken teşhisi genellikle güçtür. Buzağı kayıpları içerisinde önemli bir yer tutan, neonatal septisemilerde yapılan çalışmalara rağmen etkili bir biyobelirteç anlamında henüz istenen noktaya gelinemediği görülmektedir. Bu derleme ile sepsisin erken teşhisi noktasında önem arz eden presepsin molekülünün, neonatal buzağı septisemilerinde mevcut biyobelirteçlerin aksine pratikte kullanılabilecek gelecek vadede bir biyobelirteç olabileceği üzerinde durulmuştur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Abdullah Murat Altınsoy; **Tasarım:** Abdullah Murat Altınsoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Vahdettin Altınok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Abdullah Murat Altınsoy; **Analiz ve/veya Yorum:** Vahdettin Altınok, Abdullah Murat Altınsoy; **Kaynak Taraması:** Abdullah Murat Altınsoy; **Makalenin Yazımı:** Abdullah Murat Altınsoy, Vahdettin Altınok; **Eleştirel İnceleme:** Vahdettin Altınok; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Abdullah Murat Altınsoy; **Malzemeler:** Abdullah Murat Altınsoy.

KAYNAKLAR

1. Guzelbektes H, Sen I, Aydogdu U, Er C, Coşkun A. Investigation of cytokine levels in calves with sepsis. J Hellenic Vet Med Soc. 2022;73(2):4113-8. <https://ejournals.epublishing.ekt.gr/index.php/jhvms/article/view/26655>
2. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. J Vet Intern Med. 2012;26(3):457-82. PMID: 22428780; PMCID: PMC7166777.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181-247. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
5. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievian DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
6. Cital M, Gokce E. Neonatal sepsisemi [Neonatal septicemia]. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 2013;4(1):62-70. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-neonatal-sepsisemi-64923.html>
7. Pas ML, Bokma J, Lowie T, Boyen F, Pardon B. Sepsis and survival in critically ill calves: Risk factors and antimicrobial use. J Vet Intern Med. 2023;37(1):374-89. PMID: 36562487; PMCID: PMC9889718.
8. Maden M. Hastalıkların teşhisi ve izlenmesinde biyobelirteçler [The biomarkers in the diagnosis and monitoring of diseases]. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics. 2015;1(1):50-62. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-hastaliklarin-teshisi-ve-izlenmesinde-biyobelirtecler-71883.html>
9. López-Martínez MJ, Franco-Martínez L, Martínez-Subiela S, Cerón JJ. Biomarkers of sepsis in pigs, horses and cattle: from acute phase proteins to procalcitonin. Anim Health Res Rev. 2022;23(1):82-99. PMID: 35795920.
10. Fecteau G, Smith BP, George LW. Septicemia and meningitis in the newborn calf. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2009;25(1):195-208, vii-viii. PMID: 19174289.
11. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):e422-e36. PMID: 31630991.
12. Jarczok D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts. Front Med (Lausanne). 2021;8:628302. PMID: 34055825; PMCID: PMC8160230.
13. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. Crit Care. 2011;15(4):R183. PMID: 21798063; PMCID: PMC3387626.
14. Komorowski M, Green A, Tatham KC, Seymour C, Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. EBioMedicine. 2022;86:104394. PMID: 36470834; PMCID: PMC9783125.
15. Li ZL, Yang BC, Gao M, Xiao XF, Zhao SP, Liu ZL. Naringin improves sepsis-induced intestinal injury by modulating macrophage polarization via PPAR γ /miR-21 axis. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;25:502-14. PMID: 34589273; PMCID: PMC8463290.
16. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005;11(5):234-8. PMID: 16258819.
17. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24 Suppl 2:12-4. PMID: 21740312.
18. Kollçaku F, Kayar A, Dokuzeylül B, Or E. Bir akut faz protein olan prokalsitoninin biyobelirteç olarak veteriner hekimlik klinik pratiğinde kullanımı ve önemi [The use and importance of procalcitonin as a biomarker in veterinary clinical practice]. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2022;15(2):116-20. <https://dergi-park.org.tr/tr/pub/duvetfd/issue/74247/1155738>
19. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. Crit Care. 2022;26(1):14. PMID: 34991675; PMCID: PMC8740483.
20. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Crit Care. 2020;24(1):287. PMID: 32503670; PMCID: PMC7273821.
21. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al; Korean Shock Society (KoSS) Investigators. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. Sci Rep. 2019;9(1):6579. PMID: 31036824; PMCID: PMC6488613.
22. Yogeshpriya S, Selvaraj P. C-reactive protein in veterinary practice. Dairy and Vet Sci J. 2019;13(2):555858. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpca-pjpcgclefindmkaj/https://juniperpublishers.com/jdvs/pdf/JDVS.ID.555858.pd](https://ejournals.epublishing.ekt.gr/index.php/jhvms/article/view/26655)

23. Akgül Y, Akgül Ö, Kozat S, Özkan C, Kaya A, Yılmaz N. Evaluation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Tumor necrosis factor α (TNF- α), Interleukins (IL-6, IL-8) and C-reactive protein (CRP) levels in neonatal calves with presumed septicemia. *Van Vet J*. 2019;30(3):167-73. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/860530
24. Coskun A, Sen I. Acute phase response and clinical changes in calves with lipopolysaccharide induced endotoxemia. *Eurasian J Vet Sci*. 2012;28(1):21-6. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/230302
25. Ballou MA, Cobb CJ, Hulbert LE, Carroll JA. Effects of intravenous *Escherichia coli* dose on the pathophysiological response of colostrum-fed Jersey calves. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011;141(1-2):76-83. PMID: 21420179; PMCID: PMC7112639.
26. Basoglu A, Sen I, Sevinc M, Simsek A. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α in neonatal calves with presumed septicemia. *J Vet Intern Med*. 2004;18(2):238-41. PMID: 15058777.
27. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-34. PMID: 9427049; PMCID: PMC7102374.
28. Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin A, Frieri M. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis. *J Infect Dis Epidemiol*. 2016;2:006. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-2-006.pdf
29. Ercan N, Tuzcu N, Basbug O, Gok K, Isidan H, Ograk YZ. The evaluation of important biomarkers in healthy cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2014;20(5):749-55. https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/165293/
30. 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;234:61-5. PMID: 29680395.
31. Akyüz E, Gökce G. Neopterin, procalcitonin, clinical biochemistry, and hematology in calves with neonatal sepsis. *Trop Anim Health Prod*. 2021;53(3):354. PMID: 34106342; PMCID: PMC8187137.
32. Matur E, Özcan M, Ergül Ekiz E, Ergen E, Ereğ E, et al. Use of serum procalcitonin (PCT) level and PCT mRNA expression as a potential clinical biomarker in cats with bacterial and viral infections. *J Feline Med Surg*. 2022;24(12):e595-e602. PMID: 36350675.
33. Zamani F, Zare Shahneh F, Aghebati-Maleki L, Baradaran B. Induction of CD14 expression and differentiation to monocytes or mature macrophages in promyelocytic cell lines: new approach. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(2):329-32. PMID: 24312856; PMCID: PMC3848216.
34. Ibeagha-Awemu EM, Lee JW, Ibeagha AE, Zhao X. Bovine CD14 gene characterization and relationship between polymorphisms and surface expression on monocytes and polymorphonuclear neutrophils. *BMC Genet*. 2008;9:50. PMID: 18691417; PMCID: PMC2536669.
35. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Jeffery S, Kaski JC. CD14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart*. 2004;90(9):983-8. PMID: 15310678; PMCID: PMC1768457.
36. de Aguiar BB, Girardi I, Paskulin DD, de Franca E, Dornelles C, Dias FS, et al. CD14 expression in the first 24h of sepsis: effect of -260C>T CD14 SNP. *Immunol Invest*. 2008;37(8):752-69. PMID: 18991094.
37. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):59. PMID: 27389015; PMCID: PMC4936977.
38. Ikegame A, Kondo A, Kitaguchi K, Sasa K, Miyoshi M. Presepsin production in monocyte/macrophage-mediated phagocytosis of neutrophil extracellular traps. *Sci Rep*. 2022;12(1):5978. PMID: 35396366; PMCID: PMC8993807.
39. Takai N, Kataoka M, Higuchi Y, Matsuura K, Yamamoto S. Primary structure of rat CD14 and characteristics of rat CD14, cytokine, and NO synthase mRNA expression in mononuclear phagocyte system cells in response to LPS. *J Leukoc Biol*. 1997;61(6):736-44. PMID: 9201265.
40. Wang Y, Zarlega DS, Paape MJ, Dahl GE, Tomita GM. Functional analysis of recombinant bovine CD14. *Vet Res*. 2003;34(4):413-21. PMID: 12911858.
41. Kim JI, Lee CJ, Jin MS, Lee CH, Paik SG, Lee H, et al. Crystal structure of CD14 and its implications for lipopolysaccharide signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(12):11347-51. PMID: 15644310.
42. Pal A, Sharma A, Bhattacharya TK, Chatterjee PN, Chakravarty AK. Molecular characterization and SNP detection of CD14 gene of crossbred cattle. *Mol Biol Int*. 2011;2011:507346. PMID: 22132326; PMCID: PMC3205722.
43. Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med*. 2013;45(12):e66. PMID: 24310172; PMCID: PMC3880462.
44. Bazil V, Horejsi V, Baudys M, Kristofová H, Strominger JL, Kostka W, et al. Biochemical characterization of a soluble form of the 53-kDa monocyte surface antigen. *Eur J Immunol*. 1986;16(12):1583-9. PMID: 3493149.
45. Moon HW, Park M, Hur M, Kim H, Choe WH, Yun YM. Usefulness of enhanced liver fibrosis, glycosylation isomer of mac-2 binding protein, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for assessing liver fibrosis in chronic liver diseases. *Ann Lab Med*. 2018;38(4):331-7. PMID: 29611383; PMCID: PMC5895862.
46. Liu T, Qian WJ, Gritsenko MA, Camp DG 2nd, Monroe ME, Moore RJ, et al. Human plasma N-glycoproteome analysis by immunoaffinity subtraction, hydrazide chemistry, and mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2005;4(6):2070-80. PMID: 16335952; PMCID: PMC1850943.
47. Sauter KS, Brcic M, Franchini M, Jungi TW. Stable transduction of bovine TLR4 and bovine MD-2 into LPS-nonresponsive cells and soluble CD14 promote the ability to respond to LPS. *Vet Immunol Immunopathol*. 2007;118(1-2):92-104. PMID: 17559944.
48. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H, Poyart C, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(1):93-7. PMID: 26743983.
49. Aulin LBS, Kleijburg A, Moerland M, van Hasselt JGC. Characterizing the kinetics of presepsin and associated inflammatory biomarkers in human endotoxemia. *Inflamm Res*. 2022;71(9):999-1001. PMID: 35861876; PMCID: PMC9381464.
50. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):8. PMID: 34983420; PMCID: PMC8725484.
51. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019;7:22. PMID: 31016020; PMCID: PMC6466719.
52. Aliu-Bejta A, Atelj A, Kurshumliu M, Dreshaj S, Baršić B. Presepsin values as markers of severity of sepsis. *Int J Infect Dis*. 2020;95:1-7. PMID: 32251795.
53. Hay AN, Wagner B, Leeth CM, LeRoith T, Cecere TE, Lahmers KK, et al. Horses affected by EPM have increased sCD14 compared to healthy horses. *Vet Immunol Immunopathol*. 2021;242:110338. PMID: 34717126.
54. Tukia E, Wagner B, Vainio K, Mönki J, Kareskoski M. The effect of uterine lavage on soluble CD14, chemokine ligand 2, and interleukin 10 levels in mares with postpartum metritis. *J Equine Vet Sci*. 2021;98:103365. PMID: 33663723.
55. Silva A, Wagner B, McKenzie HC, Desrochers AM, Furr MO. An investigation of the role of soluble CD14 in hospitalized, sick horses. *Vet Immunol Immunopathol*. 2013;155(4):264-9. PMID: 24011901.

-
56. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2157-61. PMID: 21839732.
57. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(5):937-9. PMID: 21345045.
58. Wagner B, Freer H. Development of a bead-based multiplex assay for simultaneous quantification of cytokines in horses. *Vet Immunol Immunopathol*. 2009;127(3-4):242-8. PMID: 19027964.
59. Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Wagner B, Intorre L, Sgorbini M. Kinetics of plasma procalcitonin, soluble CD14, CCL2 and IL-10 after a sublethal infusion of lipopolysaccharide in horses. *Vet Immunol Immunopathol*. 2017;184:29-35. PMID: 28166929.
60. Fogle J, Jacob M, Blikslager A, Edwards A, Wagner B, Dean K, et al. Comparison of lipopolysaccharides and soluble CD14 measurement between clinically endotoxaemic and nonendotoxaemic horses. *Equine Vet J*. 2017;49(2):155-9. PMID: 27060869.
61. Wagner B, Ainsworth DM, Freer H. Analysis of soluble CD14 and its use as a biomarker in neonatal foals with septicemia and horses with recurrent airway obstruction. *Vet Immunol Immunopathol*. 2013;155(1-2):124-8. PMID: 23810420.

ARTICLE IN PRESS