

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RESPIRATORİK DİSTRESLİ PREMATÜRE
BUZAĞILARDA ARTERİYEL KAN GAZLARI,
LAMİNİN VE DESMOSİN SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Aysel SİNAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY

ŞANLIURFA-2024

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RESPIRATORİK DİSTRESLİ PREMATÜRE
BUZAĞILARDA ARTERİYEL KAN GAZLARI,
LAMİNİN VE DESMOSİN SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Aysel SİNAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 22213 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA-2024



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS
TEZ ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY danışmanlığında, Aysel SİNAN'ın hazırladığı "Respiratorik Distresli Prematüre Buzağılarda Arteriyel Kan Gazları, Laminin ve Desmosin Seviyelerinin Değerlendirilmesi" konulu bu çalışma 21/12/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Oybirliğiyle / Oy çokluğu ile

İmza

Danışman	Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY	
Üye	Prof. Dr. Mahmut OK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI	

Bu tezin İç Hastalıkları (Veteriner) Ana Bilim Dalında yapıldığını ve enstitümüz kurallarına göre düzenlendiğini onaylarım.

(Ünvanı, Adı, Soyadı)
Enstitü Müdürü

Bu çalışma: HRÜ BAP Tarafından Desteklenmiştir.

Proje No : 22213

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

"Respiratorik Distresli Prematüre Buzağlarda Arteriyel Kan Gazları, Laminin ve Desmosin Seviyelerinin Değerlendirilmesi" adlı yüksek lisans tezimde öncelikle bu konu hakkında çalışmam için beni yönlendiren, her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim değerli danışmanım Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY'a teşekkür ederim. Akabinde jürimde yer alan hocalarım Prof. Dr. Mahmut OK, bölümümüz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI hocalarıma teşekkür ederim. Yardımları için bölümümüz Dr. Öğr. Üyesi Adem ŞAHAN ve Arş. Gör. İsmail GÜNAL hocalarıma teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca emeği geçen bütün hocalarıma da şükran ve minnetlerimi sunarım. Yüksek lisans tez çalışmamı destekleyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje numarası: 22213 Proje başlangıç tarihi: 18.10.2022) ve bütün olanaklarıyla bana eğitim ortamı sunan Harran Üniversitesi'ne de teşekkürü borç bilirim.

Beni bu zorlu süreçte yalnız bırakmayan ailem ve yardımlarını esirgemeyen ablam Dr. Melek SİNAN'a da ayrıca teşekkür ederim.

Aysel SİNAN

2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. Akut Respiratorik Distres Sendromu	2
1.2. Akut Respiratorik Distres Sendromu Patofizyolojisi	2
1.3. Prematüre Buzağlar.....	4
1.4. Prematüre Buzağlarda ARDS'nin Klinik Görünümü ve Tedavi Seçenekleri	4
1.5. Tanısal Metotlar	6
1.6. Akut Respiratorik Distres Kriterleri.....	7
1.7. Kan Gazları	7
1.8. Arteriyel ve Venöz Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi	7
1.9. Biyobelirteçler.....	8
1.10. Akciğer Matriks Hasarı.....	9
1.11. Laminin	11
1.12. Desmosin.....	12
1.13. Önceki Çalışmalar.....	13
2. MATERYAL VE METOT	14
2.1. Hayvan Materyali.....	14
2.2. Fiziksel Muayeneler.....	14
2.3. Arteriyel ve Venöz Kan Örneklerinin Alımı.....	15
2.4. İdrar Örneklerinin Alımı	15
2.5. Laboratuvar Analizleri	16

2.6. Biyobelirteç Ölçümleri.....	16
2.7. İstatistiksel Analizler	17
3. BULGULAR	19
3.1. Fiziksel Muayene Bulguları	19
3.2. Arteriyel Kan Gazları Analiz Sonuçları.....	20
3.3. Venöz Metabolik ve Elektrolit Parametreleri Analiz Sonuçları.....	20
3.4. Serum ve İdrar Biyobelirteç Analiz Sonuçları	21
3.5. ROC Analiz Sonuçları	22
3.6. Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları	28
4. TARTIŞMA	30
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
6. KAYNAKLAR	38
7. EKLER.....	46
7.1. Etik Kurul Kararı	46
7.2. Orjinallik Raporu ve Beyan Formu.....	47
7.3. Özgeçmiş.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: ELISA kitleri ve ölçümlerin analiz için hazırlanması	17
Şekil 2: Araştırılan Parametrelerin ROC Eğrileri	24

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Fiziksel Muayene Bulguları.....	19
Tablo 2: Arteriyel Kan Gazları Analiz Sonuçları	20
Tablo 3: Venöz Metabolik ve Elektrolit Parametreleri Analiz Sonuçları	21
Tablo 4: Serum ve İdrar Biyobelirteç Analiz Sonuçları	22
Tablo 5: ROC Analiz Sonuçları	23
Tablo 6: Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları.....	29

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AKI	: Akut böbrek hasarı
ALI	: Akut akciğer hasarı
ARDS	: Akut respiratorik distres sendromu
AUC	: Eğri altında kalan alan
BE	: Bikarbonat (Baz) açığı
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
COPD	: Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
CRT	: Kapillar tekrar dolun süresi
Glu	: Glukoz
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
Hct	: Hematokrit
K	: Potasyum
Krea	: Kreatin
Lak	: Laktat
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre cıva
MMP	: Metalloproteinaz
Na	: Sodyum
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
pH	: Hidrojen gücü
RDS	: Respiratorik distres sendrom
ROC	: Alıcı işletim karakteristik analizler
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SatO₂	: Oksijen saturasyonu
pCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pO₂	: Parsiyel oksijen basıncı

ÖZET

RESPIRATORİK DİSTRESLİ PREMATÜRE BUZAĞILARDA ARTERİYEL KAN GAZLARI, LAMİNİN VE DESMOSİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aysel SİNAN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Bu tez çalışmasının amacı, önemli bir prematüre buzağı mortalite nedeni olan akut respiratorik distres sendromunda (ARDS) hasarlı akciğerin laminin ve desmosin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini hem serum hem de idrar örneklerinde arteriyel kan gazları ile birlikte değerlendirmek, olası korelasyonları ortaya koymak ve bahsedilen parametrelerin diagnostik/prognostik performanslarını araştırıp hastalığın tanı ve takibine yardımcı olmaktır. Bu tez çalışmasının hasta grubunu, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne tanı ve tedavi amacı ile getirilmiş yapılan klinik ve laboratuvar muayeneleri doğrultusunda hem prematüre hem de ARDS varlığı doğrulanan 22 adet hasta Simental buzağı oluşturmuştur. Hasta grubuna dahil etme kriterleri kapsamında, prematüre doğum için; gebelik süresi <255 gün, klinik muayene sırasında buzağılarda dişlerin sıyrılmamış olması ve tırnakların yumuşak oluşu kabul edilmiştir. ARDS varlığı için; hipoksi ($\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg), hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg), takipne (solunum sayısı >45/dakika) ve hırıltı ile birlikte abdominal solunum varlığı incelenmiş ve ARDS varlığını doğrulamak için $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg ile birlikte yukarıda açıklanmış klinik kriterlerin en az ikisinin varlığı kabul edilmiştir. Sağlıklı grubunu ise Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne genel muayene ve/veya kontrol amacı ile getirilmiş prematüre olmayan (gebelik süresi 279-293 gün), yapılan klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen 10 adet Simental buzağı oluşturmuştur. Tüm buzağuların fiziksel muayeneleri

arteriyel kan gazı, venöz metabolik ve elektrolit parametreleri ile birlikte ticari ELISA kitleri kullanılarak serum/ıdrar desmosin ve laminin düzeyleri ölçülmüştür. Geleneksel arteriyel kan gazı ve venöz elektrolit parametreleri prematüre ARDS'li buzağılarda önceki çalışmalarla uyumlu (arteriyel PaCO₂ düzeyi hasta grupta sağlıklı grubuna göre daha yüksek, arteriyel PaO₂ ve satO₂ düzeyleri sağlıklı grupta hasta grubuna göre daha yüksek, hasta grubunun venöz HCO₃ ve laktat düzeyi sağlıklı grubuna göre daha yüksek, venöz Na ve Cl düzeyleri sağlıklı grubuna göre hasta grupta daha düşük) bulunmuştur. İdrar laminin ve desmosin düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Fakat serum desmosin seviyesi, sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha yüksek serum laminin düzeyi ise sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha düşük olarak belirlenmiştir (p<0.05). Tespit edilen bulgular kapsamında ARDS'li prematüre buzağıkların yüksek serum desmosin seviyesi hipoksiye bağlı gelişen elastin katabolizması ile, düşük serum laminin düzeyi ise akciğerde oluşan bu hasara vücudun verdiği onarım cevabının yetersiz olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sonuç olarak; serum desmosin seviyesi akciğer hasar varlığının değerlendirilmesinde, serum laminin düzeyinin ise oluşan hasara verilen onarım cevabının şiddetini ölçmede faydalı olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca bahsedilen bu iki biyobelirteç ARDS'li prematüre buzağılarda diagnostik (desmosin) ve prognostik (laminin) amaçlı kullanılabilir ve bunun için en uygun vücut sıvısı serumdur.

Anahtar Kelimeler: Akut Respiratorik Distres, Arteriyel Kan Gazı, Biyobelirteç, Buzağı

ABSTRACT

EVALUATION OF ARTERIAL BLOOD GASES, LAMININ AND DESMOSINE LEVELS IN PREMATURE CALVES WITH RESPIRATORY DISTRESS.

Aysel SİNAN

Department of Veterinary Internal Medicine, Master Thesis

The aim of this thesis study is to evaluate the extracellular matrix components of the damaged lung, such as laminin and desmosin, together with arterial blood gases in both serum and urine samples in acute respiratory distress syndrome (ARDS), which is an important cause of premature calf mortality, to reveal possible correlations and to evaluate the diagnostic/diagnostic effects of the mentioned parameters, and to investigate their prognostic performance and help in the diagnosis and follow-up of the disease. The Patient Group of this thesis study consisted of 22 sick Simmental calves that were brought to Harran University Faculty of Veterinary Medicine Animal Hospital for diagnosis and treatment and confirmed to have both prematurity and ARDS based on clinical and laboratory examinations. Within the scope of the inclusion criteria for the Patient Group; for premature birth; gestation period < 255 days, unstripped teeth and soft claws during clinical examination were accepted. For the presence of ARDS, hypoxia ($\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg), hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg), tachypnea (respiratory rate > 45 /minute) and abdominal breathing with wheezing and the presence of $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg and at least two of the clinical criteria described above were accepted to confirm the presence of ARDS. The Healthy Control Group was consisted of 10 Simmental calves which were brought to Harran University Faculty of Veterinary Medicine Animal Hospital for general examination and/or control, non-premature (gestation period 279-293 days) and determined to be healthy as a result of clinical and laboratory examinations. Physical examination of all calves, arterial blood gas and venous

metabolic and electrolyte parameters along with serum/urine desmosin and laminin levels were measured by using commercial ELISA kits. Arterial blood gas and venous electrolyte parameters were compatible (arterial PaCO₂ level was higher in the Patient Group compared to the Control Group, arterial PaO₂ and satO₂ levels were higher in the Healthy Group compared to the Patient Group, and in the Patient Group venous HCO₃ and lactate levels were higher than in the Control Group, and venous Na and Cl Lower in the Patient Group compared to the Control Group) with previous studies in calves with premature ARDS. In the comparison of the levels of urinary laminin and desmosine showed no statistical difference between the groups. However, serum desmosine level was higher in the Patient Group compared to the Control Group; serum laminin level was determined to be lower in the Patient Group compared to the Control Group (p<0.05). Within the scope of the findings, the high serum desmosine level of premature calves with ARDS was interpreted as hypoxia-related elastin catabolism, and the low serum laminin level was interpreted as the body's repair response to this damage occurring in the lungs may be inadequate. As a result, it was concluded that serum desmosin level could be useful in evaluating the presence of lung damage, and serum laminin level could be useful in measuring the severity of the repair response to the damage. Additionally, these two biomarkers can be used for diagnostic (desmosine) and prognostic (laminin) purposes in premature calves with ARDS, and the most suitable body fluid for this is serum.

Keywords: Acute Respiratory Distress, Arterial Blood Gas, Biomarker, Calf

GİRİŞ

Respiratorik distres, neonatal buzağılarda yetersiz oksijen alımı, karbondioksinin artmış retensiyonu ve respiratorik asidoz ile birlikte seyreden bir durumdur. Bu durum daha çok prematüre buzağılarda gözlenir ve yetersiz sürfaktant ile ilişkilidir. İnsanlarda ve kuzularda akut respiratorik distres sendromu (ARDS) patofizyolojisi kapsamlı olarak çalışılmış olsa da sığırlar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Respiratorik distres ile ilişkili tek bir tanımlama bulunmasa da yaygın ve ortak klinik bulgular taşipne ve abdominal solunum ile birlikte ekspirasyonda inleme ve değişmiş kan gazı bulguları şeklinde sıralanabilir. Benzer klinik ve patolojik bulgular temelinde ARDS'nin bebeklerde ve buzağılardaki altta yatan mekanizmalarının birbirine benzer olduğu düşünülmektedir. ARDS durumunda gelişen hipoksinin iki temel negatif etkisi bulunmaktadır. Bunlar; ARDS varlığının sürfaktan üreten pnömositlerde hasar oluşturması ve pulmoner damarların vazokontraksyonu sonucu gelişen düşük pulmoner sirkülasyondur.

Alveolar epitel, dış çevreye karşı birincil bir savunma bariyeri sağlar ve bu nedenle ARDS ve/veya akut akciğer hasarı (ALI) durumunda epitel sıklıkla yangısal veya fiziksel uyanlarla hasarlanır. Ekstraselüler matriks, akciğer ile alveolar ve vasküler epitelyum arasındaki alandır ve kollajenler, glikoproteinler ve proteoglikanlar aracılığı ile yapısal destek sağlar.

Lamininler, bazal membranlarda biriken ayrıca hücrel adezyon, büyüme ve farklılaşma gibi görevlerde yer alan yüksek moleküler ağırlıklı ekstraselüler matriks proteinlerinin bir ailesidir. Yapılan çalışmalarda laminin düzeyinin değerlendirilmesi, ekstraselüler matriks hasarını gösterebileceği bildirilmiştir.

ARDS ve ALI'de olduğu gibi akciğerin epitelyal ve endotelial hasarında elastin, nötrofil, elastaz gibi proteazlara maruz kalınca yıkımlanır. Elastin yıkımlanması sonucu desmosin ve izodesmosin içeren daha küçük fragmanlar elastin ile çapraz bağ kurar. Desmosin, beşerî hekimlikte kronik obstrüktif pulmoner hastalık, kistik fibrozis ve kronik sigara kullanımı gibi kronik pulmoner durumlarda elastinin yıkımlanması belirteci olarak araştırılmıştır. Bu sebeple, çeşitli prognostik ve/veya diagnostik biyobelirteçlerin daha önceden rapor edilmiş laboratuvar bulguları (arteriyel kan gazları gibi) ile birlikte değerlendirilmesi buzağılarda ARDS'nin seyrinin tahminlenmesinde ve erken tanıda yardımcı olabilir böylece ARDS ile ilişkili buzağı kayıpları önlenir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Akut Respiratorik Distres Sendromu

Beşeri hekimlikte atipik intersitisyel pnömoninin etiyolojisi ve patolojisi uzun süre boyunca akut respiratorik distres sendromu (ARDS) olarak tanımlanmıştır ve bu tanım sığırlardaki respiratorik durumlar için de kullanılmakta ve benzer klinik durumları tanımlamaktadır (1). Breeze ve arkadaşları (1978) tarafından ARDS tanımı, sığırlarda ani başlayan dispne, konjesyon ve ödem, hyalin membran oluşumu, alveolar epitelyal hiperplazisi ve intersitisyel pnömoni ile karakterize bir respiratorik durumu tanımlamak için kullanılabilen önerilmiştir. Ayrıca ARDS'nin akut akciğer hasarına sebep olabilecek çeşitli durumların tümünü kapsayacak bir terim olarak kullanımının daha uygun olabileceği de önerilmektedir. Bu sebeple ARDS tanımı, etiyolojinin belli olmadığı her durumda tek başına kullanılabilir. Etiyoloji belirlendiğinde ise kullanılacak tanım, "... ile ilişkili ARDS" şeklindedir (2).

Buzağı ölümleri, ülkemizde ve dünyada sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Buzağı kayıpları, sıklıkla neonatal ve perinatal dönemde gözlenir. Benzer şekilde, prematüre doğum da ülkemizde ve dünyada önemli ve yaygın bir buzağı kayıp nedenidir. Prematüre buzağular, hastalıklara karşı oldukça duyarlıdır. Prematüre buzağı kayıplarının en önemli nedeni ise akciğerlerin yetersiz gelişimidir. Prematüre doğmuş buzağularda akciğerde gözlenen gelişim yetmezliği sonucu ortaya çıkan yetersiz sürfaktan üretimi, akciğer yüzey geriliminin yeterince azaltılmasını sağlayamaz. Böylece, akciğerlerin hava ile dolumu yeterince gerçekleşmez ve buna bağlı olarak respiratorik distres sendromu (RDS) gelişir (3). ARDS ve bununla ilişkili komplikasyonlar en önemli prematüre buzağı mortalitesi nedenidir (4).

1.2. Akut Respiratorik Distres Sendromu Patofizyolojisi

İnsanlarda ve kuzularda ARDS patofizyolojisi kapsamlı olarak çalışılmış olsa da sığırlar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Benzer klinik ve patolojik bulgular temelinde, ARDS'nin bebeklerde ve buzağılardaki altta yatan mekanizmalarının benzer olduğu düşünülmektedir. ARDS durumunda gelişen hipoksinin iki temel negatif etkisi

bulunmaktadır. Bunlar; ARDS varlığının sürfaktan üreten pnömositlere hasar vermesi ve pulmoner damarların vazokonstraksiyonu sonucu gelişen düşük pulmoner sirkülasyondur. Bu durum çeşitli pulmoner hücelere hasar verir ve muhtemelen alveolar ve intersitisyel ödeme sebep olur. Ek olarak, eksudatif protein ile birlikte alveolün içerisinde hyalin membran oluşturan hücre debrisleri de bulunabilir. Hyalin membranlar sadece alveolar yapıyı bozmakla kalmaz, aynı zamanda sürfaktan eksikliğini de şiddetlendirir (5). Buzağılarda RDS insidansı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Küçük çocuklarda ve atlarda da RDS'nin morbiditesi bilinmemekte fakat bu iki türde ölümün başlıca sebebi olduğu rapor edilmektedir. Normal bir gestasyon periyodu geçirmiş buzağılarda ise ara sıra RDS gözlenmektedir (1, 5).

Alveolar epitel, dış çevreye karşı birincil bir savunma bariyeri sağlar ve bu nedenle ARDS veya akut akciğer hasarı (acute lung injury, ALI), sıklıkla yangısal veya fiziksel uyarımlarla meydana gelir (6). Hasarlı alveolar epitelin onarımı, akciğeri normal yapısına döndürmek için gerekli vazgeçilmez bir süreçtir (7). Onarım süreci, alveolar epitel hücrelerinin bozulmamış kenarlardan hasarlı bölgelere proliferasyonu, migrasyonu ve yayılması ile başlatılır (8). Alveolar tip II hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması, alveolar epitel onarımını destekleyebilen ekstraselüler matriksin yeniden oluşturulmasında da önemli rol oynayan mekanizmalardır (9).

Yenidoğan asfiksisinde olduğu gibi gaz değişiminin bozulduğu durumlarda da ARDS ve ALI gelişebilmektedir. ARDS vakalarında alveol-kapillar bariyerin bir parçası olan pulmoner alveoler ve bronş epiteli bozulur (4). Alveolar epitel hasarının şiddetinin ARDS/ALI olgularında klinik sonucun önemli bir indikatör olduğu bildirilmiştir (10). Güncel deneysel çalışmalar, alveolar bariyerin yeniden epitelizasyonunu hızlandırmanın ALI'nin klinik çözülmesine yol açtığını göstermektedir (6). Epitelyal hücrelerin proliferasyonu olmadığında veya hasardan hemen sonra kök hücrelerin toplanmadığı durumlarda bile yeniden epitelizasyon meydana gelebilir (8). Önceki çalışmalarda, alveolar onarımın çoğunun, yeni biriken bazal membranlarda ekstraselüler matriks proteinlerinin bazı bileşenlerinin uyarılması altında tip I hücelere göç eden ve farklılaşan tip II pnömositlerin aracılık ettiği hipotezi öne sürülmüştür. Farklı bir çalışmada ise Laminin 5'in, ALI başlangıcından sonra erken faz alveolar epitel onarımı sırasında tip II pnömosit göçü ile aynı anda eksprese edilebileceği hipoteze edilmiştir (11).

1.3. Prematüre Buzağılar

Buzağı ölümleri, en sık neonatal ve perinatal dönemde gözlenir. Perinatal dönemdeki buzağı ölümlerinin başlıca sebebi yetersiz gelişmiş şekilde doğan, yani prematüre olarak meydana gelen doğumdur (12). Prematüre terimi, günsüz doğan anlamındadır. Gebeliğin 260. gününden önce doğan canlı buzağılar, prematüre olarak isimlendirilir (13). Süt çiftliklerindeki inek ve düvelerde, ortalama perinatal mortalite %2-20 arasında değişmektedir. Bu oran gelişmiş ülkelerde %5-8 arasındadır (15).

Prematüre doğum tüm dünyada buzağı mortalitesinin önemli ve yaygın bir nedenidir (14, 15). Prematüre doğanlarda en önemli problem, artmış respiratorik efor ve yetersiz oksijen değişimine sebep olan respiratorik distres sendromudur (16). Prematüre olarak doğmuş buzağılar normal gelişim süreçlerini tamamlamadan doğdukları için respiratorik, gastrointestinal, kardiyovasküler, sinir sistemleri ve metabolizmayla ilgili çok çeşitli problemlere sahip olabilirler (17).

Kuzularda sürfaktant eksikliğine bağlı gelişen respiratorik distres sendromu, pulmoner hipertansiyon ile karakterizedir (18). Prematüre buzağılarda akciğerlerin yetersiz gelişimleri sebebiyle meydana gelen sürfaktan eksikliğinden dolayı akciğer yüzey gerilimi azaltılamaz. Buna bağlı olarak, akciğerlerin hava ile dolması yeterince gerçekleşemez ve doğumdan sonra başlayan hırıltılı dispne ve inlemelerle karakterize olan respiratorik distres sendromu gelişir (19). Prematüre yenidoğanlarda sürfaktan eksikliğinden dolayı akciğer lobu tam ve etkili biçimde şişmez, gaz değişiminin bozulması sonucu da hipoksi gelişir. Sonuç olarak alveolar ve intersitisyel ödem, intersitisyel yangı ve endotelial ve epitelyal hasara bağlı gelişir. Hipoksi ve alveolar ve intersitisyel ödem, pulmoner arterlerin daralmasına sebep olarak pulmoner arteriyel hipertansiyona sebep olur (20). Prematüre doğanlarda yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyonun mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (21).

1.4. Prematüre Buzağılarda ARDS'nin Klinik Görünümü ve Tedavi Seçenekleri

Etkilenmiş buzağılarda gıda ve su tüketimi azalmıştır, genellikle non prodüktif karakterde öksürük, kafa sallama, başı eğik tutma fakat bakıcısı yaklaşınca hareketlenme gibi bulgular gözlenir. Diğer erken bulgular hafif nazal, oral ve bazen

oküler akıntı varlığıdır. Çoğu buzağıda vücut sıcaklığı normal olarak görünse de, 40-42.5 °C arası değişen ateş tespit edilebilir. Yüksek vücut sıcaklığı ile birlikte artmış solunum hızı da bulunur. Gözlerin etrafında hafif şişkinlik ile karakterize subkutanöz ödem gözlenebilir ve bu durum ilerlediğinde mandibular bölgeye yayılır. Bazı buzağılarda hastalık hızlı ilerler ve dispne ile birlikte salivasyon ve dehidrasyon da gözlenir (22).

Akut olgularda genellikle hastalığın progresyonu çok hızlıdır (1). Genel tedavi protokolleri antihistaminik, kortikosteroid ve akut fazda antibiyotik uygulamalarından oluşur. Bazı olgularda kortikosteroid yerine aspirin de tercih edilebilmektedir (22). Erişkin sığırlarda monensin kullanımının akut bovine pulmoner amfizemi önlese de buzağılarda ARDS gelişimini önleyemediği bildirilmiştir (23). ARDS ile ilişkili en önemli mortalite sebepleri intersitisyel ödem, aşırı pulmoner hipertansiyon, yetersiz akciğer ventilasyonu ve hipoksidir (25).

Akut respiratorik distres sendromulu prematüre buzağılarda etkili tedavi seçeneği, akciğerin klinik olarak iyileşmesi için yapılan tedavi protokollerinden oluşmaktadır. Bu protokollerin amacı; akciğer gelişimini sağlamak, akciğerlerdeki gaz alışverişini sağlamak ve kolaylaştırmak, respirasyonun düzenli ve sürekli hale gelmesini sağlamaktır. Bu kapsamda, oksijen tedavisi ve inhaler tedavi oldukça önemlidir. Oksijen terapisi hipoksemi varlığını düzeltmede etkilidir. İnhalasyon tedavisi ise akciğer gelişimine yardımcı olur ve yangıyı ortadan kaldırır, gaz alışverişini kolaylaştırır ve solunumu düzenler. Bunun için sürfaktan veya inhaler bronkodilatatörler, yangı ve ödem gidericiler kullanılabilir (1, 22).

RDS'li prematüre buzağılarda yapılan çalışmalarda (17,19) nebulizasyon ile bronkodilatatörler, antiinflamatuvarlar ve diüretik uygulamalarının başarılı olduğu rapor edilmiştir. Kortikosteroidler ise akciğer hastalıklarında/bozukluklarında antiinflamatuvar, antioksidant ve sürfaktan üretimini artırma, bronşiyal ve pulmoner ödemi azaltma gibi etkilere sahiptir. Kortikosteroidler dışında inhaler yolla diüretikler de uygulanabilir. Bunlar intersitisyel ödemi azaltır, pulmoner vasküler direnci düşürür, gaz değişimini kolaylaştırır ve oksijenin dolaşıma geçişini artırır. Respiratorik sistem hastalıklarında tedavide en önemli katkıyı oksijen tedavisinin sağladığı da unutulmamalıdır (3, 12, 13).

1.5. Tanısal Metotlar

Çeşitli sebeplere bağlı gelişen akciğer hasarı sonucu oluşan ARDS hayatı tehdit eden bir respiratorik yetmezliktir. Patolojik olarak ARDS diffüz alveolar hasar, alveolar kapillar sızıntı ve proteinden zengin pulmoner ödem ile karakterize ve yetersiz akciğer kapasitesi, şiddetli hipoksemi ve akciğer radyografilerinde bilateral infiltrate ile karakterizedir (23, 25).

Sepsis, pnömoni ve travma gibi nedenler ARDS'nin etiyolojik faktörleri ile ilişkilidir. Kesin diagnostik bir tanımlaması olmamasında rağmen ARDS, hayvan sağlığı için önemli morbidite, mortalite oranına sahip bir yük olarak ortaya çıkar. Optimal tedavi seçenekleri sıvı tedavisi, yeterli akciğer ventilasyonunun korunması ile birlikte düşük tidal volüm ve orta şiddette pozitif ekspiratorik basınç, çoklu organ desteği ve altta yatan nedenin belirlendiği durumlarda etiyolojik tedaviden oluşur (25).

Akut respiratorik distress sendromu, ALI'nin daha hafif formudur ve yaygın alveoler hasara neden olan ve değişken derecede ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, şiddetli hipoksemi ve zayıf akciğer kapasitesi ile sonuçlanan şiddetli bir yangısal süreç ile karakterize edilen bir akciğer hastalıkları spektrumu olarak tanımlanır (27). ARDS'li hastaların, hastalığın seyri boyunca sıklıkla mekanik ventilasyona bağlı olduğu da bildirilmektedir (25).

ARDS ilk kez ani başlayan taşipne, hipoksemi, akciğer kapasitesi kaybı ile birlikte bilateral akciğer infiltratları ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır (28). İnsan hastalarında ARDS farklı seyirler gösterse de klinikopatolojik özellikleri benzerdir. Kalp yetmezliğine bağlı gelişen pulmoner ödemin ARDS'den ayırt edilmesi güçtür ve sonraki yıllarda pulmoner arteriyel kataterizasyon ile basınç ölçümünün tanı ve hastalığın yönetimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Dahası, gelişen yoğun bakım protokolleri hastalığa bağlı hayatta kalma oranını arttırmış ve ARDS'nin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Fakat, yine de ARDS'nin tutarlı bir tanımının olmaması pek çok çalışmanın yorumlanmasını güçleştirir (25). Çeşitli yangısal mediatörler epitelyal ve endotelyal hasarı yansıtabilir ve ALI olgularındaki yangısal ve koagülasyon anormallikleri ALI ve ARDS olgularının tanısını, potansiyel biyobelirteçler ile, kolaylaştırabilir (25, 27, 28).

1.6. Akut Respiratorik Distres Kriterleri

Akut respiratorik distres sendromlu buzağuların klinik kriterleri hipoksi (parsiyel oksijen basıncı; $PaO_2 < 60$ mm Hg), hiperkapni (parsiyel karbondioksit basıncı; $PaCO_2 > 45$ mm Hg), takipne (nefes sayısı $> 45/dk$) ve hırıltı ile birlikte abdominal solunum varlığıdır. Bir vakanın ARDS olarak tanımlanması için arteriyel $PaO_2 < 60$ mmHg ve yukarıda açıklanan en az iki diğer klinik kriter gereklidir (1, 5, 24).

1.7. Kan Gazları

Klinisyenler, cerrahlar, araştırmacılar, saha şartlarında, veteriner kliniklerinde ve laboratuvarlarda veteriner hekimler tarafından farklı hayvan türlerinde kan gazları sıklıkla değerlendirilmektedir (28). Kan gazları omurgalılarda respirasyon ve metabolik süreçlerden etkilenir. Oksijen ve karbondioksit ve bunların derivatları sabit pH, iyon dengesi ve asit-baz dengesinin sağlanması için esansiyeldir. Ayrıca kan elektrolitleri, biyokimyasal ve hematolojik değişkenler canlının sağlık durumunu gösteren indikatörlerdir (29).

1.8. Arteriyel ve Venöz Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Arteriyel kan örneği, sadece hayvanın rutin muayenelerde genel durumunu belirlemenin yanı sıra parsiyel oksijen basıncı ve hemoglobin saturasyonu değerlendirmeleri için de önemlidir. Fakat veteriner hekimlikte venöz kan örnekleri, genellikle arter kanı alımının zorluklarına bağlı olarak tercih edilir. Bu nedenle, asit-baz dengesinin detaylı araştırması yalnızca venöz kan analizi ile değil arter kanının analizini de gerektirir (30). Arteriyel kan gazlarının araştırılması, kan gazı değerleri üzerinde primer veya sekonder etkiler oluşturan solunum sistemi hastalıklarının, toksikasyonların, anemi ve çeşitli hastalıkların patogenezinin araştırılmasında ve tanıda önemli yere sahiptir (29).

Oksijenizasyon, ventilasyon ve hatta metabolik asit-baz bozukluklarının arteriyel kan örneklerinde araştırılması özellikle peripertal dönemde ve solunum yolu hastalıklı buzağularda önemlidir. Yapılan çalışmalarda buzağulardan arter kanı

örneklerinin rutin kullanım için alımında arteria axillaris veya arteria auricularis caudalis önerilmektedir (31). Arter kanı örneklerinin kaudal auricular arterden alınması genellikle bir personel gerektirir. Ekstremitte arterinin tercih edildiği durumda ise hayvan lateral yatışta tutulmalıdır ve bu durum punksiyon yapılan bölgede hasar ve hematoma gelişim riskini doğurur (32). Arteriyel tromboz ise kan alımı ile ilişkili hayati tehdit eden, perfüze olmamış alanların işemisi ve nekrozu ile ilişkili bir durumdur. Kulakta bu tip komplikasyonlar ekstremitelere göre daha azdır. Arter kanında pO₂ ve pCO₂ ölçümleri buzağılarda ventilasyon kalitesinin ve pulmoner fonksiyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Dahası, metabolik asidozun kompenzasyon kapsamının sadece arteriyel kandan değerlendirilebileceği bildirilmektedir (33).

Venöz ve arteriyel kan, kan gazlarındaki değişikliklerin ölçümü için kullanılabilir. Parsiyel karbondioksitin venöz ve arteriyel değerleri arasında iyi korelasyon olduğu bildirilmektedir. Parsiyel oksijenin değerlendirilmesi için arter kanı gereklidir. Parsiyel oksijenin venöz kandaki değeri, arteriyel kan değeri ile korelasyon içerisinde olmadığı bildirilmiştir. Ek olarak, RDS'ye bağlı hipoksi gelişmiş buzağılarda venöz örneklerinde birkaç değişimin olduğu belirlenmiştir. Dahası ARDS'li buzağılarda belirgin hiperkapni olduğu belirlenmiş ve hipoksi ve hiperkapniye ek olarak progresif asit-baz anormalliyi de hem arteriyel hem de venöz kan örneklerinde bildirilmiştir (5).

1.9. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, biyolojik bir sürecin veya durumun belirteçleri olarak tanımlanırlar. Biyobelirteçler için kullanılan yaygın terim, normal biyolojik bir süreçte, patojenik bir süreçte veya terapötik müdahalelere farmakolojik cevapların göstergelerini ölçmede ve değerlendirmede kullanılan objektif karakteristiktir. Bu sebeple vital bulgular, fizyolojik ölçümler, biyokimyasal veya moleküler belirteçler sürecin son durumu hakkında bilgi almak için biyobelirteç olarak kullanılabilir (34). ARDS durumlarında, klinik denemelerde kullanılmak üzere pek çok biyobelirteç önerilmiş ve bir kısmı doğrulanmıştır. Konu ile ilgili yapılan geniş kapsamlı pek çok çalışmaya rağmen tek veya panel olarak rutin klinik kullanıma sunulmuş biyobelirteç bulunmamaktadır.

Akut respiratorik distres olguları birbirinden farklı üç patolojik durumdan oluşmaktadır ve bu durumlar aynı anda olabileceği gibi ayrı ayrı da gelişebilir. Histolojik olarak eksudatif başlangıç fazı diffüz alveolar hasar ile karakterizedir. Bu erken fazda epitelyal ve endotelyal hücreler tarafından hasar ve hücre ölümüne cevap olarak faktörler salgılır. Hücresel bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak alveollerde proteinden zengin eksudat birikimi artar ve bu durum gaz alışverişini bozar. Takip eden sürfaktan proteinlerinin dilüsyon fazı alveolar kollaps ve azalmış akciğer kapasitesi ile sonuçlanır. Takip eden günlerde pulmoner ödem sıvısı temizlenir ve proliferative faz gelişmeye başlar. Akut respiratorik distres olgularının temel bulgusu, geniş epitelyal ve endotelyal hasar ve ölüm ile birlikte proteinden zengin eksudat varlığı ile karakterize diffüz alveolar hasardır. Bu histolojik bulgu, hasar sürecinde spesifik hücresel proteinlerin (s-RAGE: ileri glikasyon son ürünleri için soluble reseptör (sRAGE); KL-6: Krebs von Lungen-6; FGF-7: fibroblast büyüme faktör-7; CC16: club hücre sekretörük protein 16; VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktör; sTM: soluble trombomodulin; PCT: prokalsitonin; IL-1 β : interlöykin-1 β gibi) tespitinin ARDS olgularında diagnoz ve prognoz amacıyla kullanılabileceği sorusunu akıllara getirmiştir (35).

1.10. Akciğer Matriks Hasarı

Akciğerlerin ekstraselüler matriksinin, epitelyal ve vasküler yüzeylerin yapısını destekleyici fonksiyonu bulunmaktadır. Bu matriks, kollajenlerden, glikoproteinlerden ve proteoglikanlardan oluşur. Akut akciğer hasarı (ALI), ventilasyona rağmen yüksek mortaliteye sahip önemli bir akut respiratorik yetmezliktir. ALI sürecinde pek çok patolojik değişimler gözlenir. Bunlara akciğerin endotelyal ve alveolar hasarı ile birlikte ekstraselüler matriks hasarı/yıkımlanması da dahildir (26).

Deneysel çalışmalarda mekanik ventilasyon sırasında gözlenen yüksek tidal volümlerin intersitisyel ve alveolar ödem ile birlikte endotelyal ve alveolar epitelyal hasara bağlı koagülasyon ve inflamasyon kaskat aktivasyonu ile karakterize gerilme hasarını indükleyebileceği bildirilmiştir (36). Bu sebeple, düşük tidal volümlerinin gerilme hasarına karşı koruyucu etkileri olabileceği bildirilmektedir. Yine de elastin gibi matriks proteinleri ile gerilme hasarının ilişkisini araştıran klinik çalışma bulunmamaktadır.

Ekstraselüler matriks, akciğer ile alveolar ve vasküler epitelyum arasındaki alandır ve kollajenler, glikoproteinler ve proteoglikanlar aracılığı ile yapısal destek sağlar (37). Prokollajen tip 1, prokollajen tip 3, hyaluronan ve laminin gibi proteinlerin bronkoalveolar sıvı ve pulmoner ödem sıvısında değerlendirilmesi ALI gelişmiş hastalarda ekstraselüler matriks hasarını gösterebileceği bildirilmiştir (38). Ekstraselüler matriks ayrıca, kendine özgü elastinin esneme özelliklerinden dolayı akciğerlerin pasif geri tepmesini (recoil) de kolaylaştırır (39). Vücutta elastinin temel kaynağı akciğerlerdir ve bazı patolojik proseslerin yokluğunda elastin tüm hayat boyunca stabildir (40). Erişkin bir insan akciğerden ve bazı dokulardan üretilen elastini, günlük 1-5 mg miktarında idrar ile atar. ALI'de olduğu gibi akciğerin epitelyal ve endotelyal hasarında elastin, nötrofil elastaz gibi proteazlara maruz kalınca yıkımlanır (41). Elastin yıkımlanması sonucu, desmosin ve izodesmosin içeren daha küçük fragmentler elastin ile çapraz bağ kurar. Desmosin, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD), kistik fibrozis ve kronik sigara kullanımı gibi kronik pulmoner durumlarda elastinin yıkımlanması belirteci olarak araştırılmıştır (42). COPD ve kistik fibrozisli hastalarda sağlıklı bireylere göre desmosin düzeylerinde farklılıklar belirlenmiştir (43). Yapılan çalışmalar sonucu elastin yıkımlanmasının ALI gelişmiş bireylerde ekstraselüler matriksin durumunu gösteren önemli bir kanıt olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar, ALI olgularında ekstraselüler matriks hasarının klinik sonucu etkileyebileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ARDS'li hastalarda idrar desmosin düzeyinin elastin yıkımlanmasının bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. ARDS'li hastalarda kardiyojenik pulmoner ödeme sahip hastalara göre daha yüksek idrar desmosin/kreatin oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Böylece, klinik tablonun tam net olmadığı durumlarda pulmoner ödemin ayırımının yapılmasında faydalı olabileceği gösterilmiştir (44).

Ekstraselüler matriks hasarı oluşumunun çeşitli sebepleri bulunmaktadır. ARDS oluşumuna sebep olan başlangıç hasarı doğrudan ekstraselüler matriksi etkiler. Örneğin, bir uyaran matriks proteinlerinin yıkımlanmasını sitokin kaskadı aracılığı ile başlatabilir. Alternatif olarak ekstraselüler matriks hasarının, ekstraselüler matriksi çevreleyen vasküler endotelyum ve alveolar epitelyumun devam eden hasarından da etkilenebileceği bildirilmektedir. Bu hipotez doğru ise desmosin ALI olgularında endotelyal ve epitelyal hasarın şiddetinin bir belirteci olabilir. Ek olarak, ventilasyon ile

birlikte pozitif basınç ekstraselüler matrikse mekanik hasar verebilir, gerilme hasarı oluşturup ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkımlanmasına neden olabilir (45). Janoff ve arkadaşları (1983) koyunlarda idrar desmosin düzeylerini değerlendirmiş ve tespit edilen idrar konsantrasyonlarının elastin yıkımlanması bakımından insanlar ile benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir (46). Ekstraselüler matriks hasarından çok zayıf oksijenizasyonun kapsamlı epitelyal hasar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Alternatif olarak idrar desmosin düzeyinin ölçümü deri ve kan damarlarındaki elastin yıkımlanmasını da gösterebilir. Bu sebeple desmosin düzeyleri herhangi bir hastalık şiddetini araştırmaktan çok ALI patogenezinin anlaşılması için faydalıdır (45).

1.11. Laminin

Laminin, selüler adezyon, büyüme ve farklılaşma için önemli olan, bazal membranda bulunan bir ekstraselüler proteindir. Bu sebeple, epitelyumun tekrar üretilmesi ve tamiri için önemlidir. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ARDS/ALI ile etkilenmiş, akciğer ödemi gelişmiş bireylerde laminin gamma 2 fragment (Laminin 5'in amino terminal fragmenti) düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (29). İlginç olarak, akciğer hasarının 5. günündeki yüksek laminin gamma 2 düzeylerinin yüksek mortalite ile korelasyon içinde olduğu ve devam eden hasar sürecini gösterdiği rapor edilmiştir (45).

Lamininler, bazal membranlarda biriken ayrıca hücresele adezyon, büyüme ve farklılaşmada yer alan yüksek moleküler ağırlıklı ekstraselüler matriks proteinlerinin bir ailesidir (47). Alfa, beta ve gamma zincirlerinin çeşitli kombinasyonlarından kaynaklanan en az 15 tip laminin izoformu vardır (48). Laminin 5, eşzamanlı olarak ekstraselüler matrikse salgılandığında ve temel bileşeni olan c2 zincirinin matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından bölünmesi yoluyla aktive edildiğinde hücresele migrasyonu arttırır (49). Bu proteoliz, ekstraselüler matrikste depolanmayan ve daha sonra periferik kanda saptanabilen c2 zincirinin (G2F) amino terminal fragmanını serbest bırakabilir (50). Laminin 5, potansiyel olarak normal epitel onarımında yer alır ve ayrıca mekanik hasardan birkaç saat sonra keratinositler tarafından dermal-epidermal birleşmenin ön kenarındaki epidermal yara iyileşmesi sırasında eksprese edilir (51). Önceki çalışmalarda, alveolar epitel hücrelerinin migrasyonunun başlaması için birkaç

saat ve tamamlanması birkaç gün süren ALI'nin onarım süreci sırasında gerekli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, alveolar epitelinin hasarlanması, proliferasyonu ve farklılaşması sırasında üretilen veya aktive edilen hücre migrasyon faktörleri hakkında bilinenler sınırlıdır (6).

1.12. Desmosin

Elastin, ekstraselüler matriksin akciğere geri tepme (recoil) elastik yeteneğini veren önemli bir proteindir. Elastin hasar aldığı anda desmosin, iso-desmosin gibi ekstraselüler sıvıda, serumda, bronkoalveolar lavaj ve idrarda ölçülebilen küçük fragmentler açığa çıkarır. Düşük tidal volümlü bazı ARDS olgularında, idrar desmosin düzeyleri araştırılmıştır. Yüksek tidal volüm ile ventile edilmiş bireylerde daha yüksek idrar desmosin düzeyleri bildirilmiştir ve bu durumun yapısal akciğer hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yine de yapılan çalışmalarda idrar desmosin düzeyleri ile klinik sonuç ve mortalite ile ilişkili bir korelasyon tespit edilememiştir (45). Ayrıca, desmosinin elastin katabolizması bakımından biyobelirteç olarak ilgi uyandırmasının nedenleri arasında diyetle alınan desmosinin sınırlı oluşu, elastinden salındıktan sonra vücut tarafından metabolize edilmemesi, erişkin elastine özgü oluşu ve ölçülebilir miktarlarda kanda ve idrarda bulunuşu sayılabilir (52). ARDS/ALI gelişmiş hastalarda yapılan bir çalışmada idrar desmosin düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korelasyon içerisinde olduğu belirtilmiştir.

Süt çiftliklerindeki inek ve düvelerde, ortalama perinatal mortalite %2-20 arasında değişmektedir. Bu oran gelişmiş ülkelerde %5-8 arasındadır. Buzağı mortalitesinde ise dünya çapındaki en önemli etmen prematüre doğumdur. Prematüre buzağılarda ise ölümün başlıca nedeni sürfaktant eksikliğine bağlı akciğerlerin yeterli ve tam gelişmemesine bağlı oluşan hipoksi ve hipoksiye bağlı ortaya çıkan akut respiratorik distres sendromudur. Bu kapsamda bu tez çalışmasının amacı, önemli bir prematüre buzağı mortalite nedeni olan ARDS'de hasarlı akciğerin laminin ve desmosin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini hem serum hem de idrar örneklerinde arteriyel kan gazları ile birlikte değerlendirmek, olası korelasyonları ortaya koymak ve bahsedilen parametrelerin diagnostik/prognostik performanslarını araştırıp hastalığın tanı ve takibine yardımcı olmaktır.

1.13. Önceki Çalışmalar

Akut respiratorik distresli prematüre buzağılarda serum ve idrar laminin ve desmosin düzeylerinin araştırıldığı ve diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonlarının incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2. MATERYAL VE METOT

Bu yüksek lisans tez çalışması Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 22213 Proje başlangıç tarihi: 18.10.2022).

2.1. Hayvan Materyali

Bu tez çalışmasının hasta grubunu, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne tanı ve tedavi amacı ile getirilmiş ve yapılan klinik ve laboratuvar muayeneleri doğrultusunda hem prematüre hem de akut respiratorik distres sendromu (ARDS) varlığı doğrulanan 22 adet hasta Simental buzağı oluşturmuştur. Hasta grubuna dahil etme kriterleri kapsamında; prematüre doğum için gebelik süresi <255 gün, klinik muayene sırasında buzağılarda dişlerin sıyrılmamış olması ve tırnakların yumuşak oluşu kabul edilmiştir (24). Akut respiratorik distres sendromu varlığı için; hipoksi ($PaO_2 < 60$ mm Hg), hiperkapni ($PaCO_2 > 45$ mm Hg), takipne (solunum sayısı > 45 /dakika) ve hırıltı ile birlikte abdominal solunum varlığı incelenmiş ve ARDS varlığını doğrulamak için $PaO_2 < 60$ mm Hg ile birlikte yukarıda açıklanmış klinik kriterlerin en az ikisinin varlığı kabul edilmiştir (3, 5, 24). Sağlıklı grubunu ise Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne genel muayene ve/veya kontrol amacı ile getirilmiş, prematüre olmayan (gebelik süresi 279-293 gün) ve yapılan klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen 10 adet Simental buzağı oluşturmuştur.

2.2. Fiziksel Muayeneler

Çalışmaya dahil edilen tüm buzağuların fiziksel muayeneleri kapsamında rektal vücut sıcaklığı ölçümü, gingival kapillar tekrar dolun (CRT) süresi, konjunktival mukoz membranların ve palpe edilebilir lenf yumrularının değerlendirilmesi ile birlikte akciğer ve kalp oskültasyonları gerçekleştirilmiştir.

2.3. Arteriyel ve Venöz Kan Örneklerinin Alımı

Çalışmaya dahil edilen tüm buzağılardan fiziksel muayeneleri takiben arteria auricularis caudalis'in punksiyonu ile uygun asepsi ve antisepsi şartlarında (36) arteriyel kan örnekleri anaerobik olarak alınmıştır (sodyum heparin içeren plastik arteriyel kan gazı enjektörleri kullanarak, 0.2-0.5 mL). Arteriyel kan örneklerinin alımını takiben venöz kan örnekleri, vena jugularis venepunksiyonu ile uygun asepsi ve antisepsi şartlarında alınmıştır (K₃EDTA içeren ve serum örneklerinin çıkarılması için antikoagulantsız jelli tüpler kullanarak, 5-10 mL). Alınan venöz örneklerin bir kısmı metabolik durum ve elektrolit analizi için kullanılırken (2-5 mL) bir kısmı da biyobelirteç araştırması için kullanılmıştır (5-7 mL). Arteriyel kan örnekleri hem çalışmaya dahil etme kriterlerini sağlama (ARDS varlığının araştırılması) hem de akciğer ventilasyon oranı/hasar varlığı araştırması için kullanılmıştır. Venöz kan örnekleri ise hem çalışmaya dahil edilen buzağuların metabolik durumlarının araştırılması hem de biyobelirteç ölçümleri için kullanılmıştır. Venöz kan örnekleri, örnek alımını takiben (10-15 dakika içerisinde) 5 dakika boyunca 3000 rpm'de santifüj edilmiş ve serumları çıkarılmıştır, elde edilen serum örnekleri steril eppendörf tüplerine aktararak biyobelirteç ölçüm gününe kadar -80 °C'de ölçüm gününe kadar muhafaza edildi.

2.4. İdrar Örneklerinin Alımı

Çalışmaya dahil edilen tüm buzağılardan perineal bölgenin masajı ile veya doğal ürinasyon sırasında idrar örnekleri "mid-stream clean catch" metodu ile steril plastik örnek kaplarına alındı (5-10 mL). Alınan steril idrar örnekleri aseptik olarak eppendörf tüplerine aktarıldı ve biyobelirteç ölçüm gününe kadar -80 °C'de ölçüm gününe kadar muhafaza edildi.

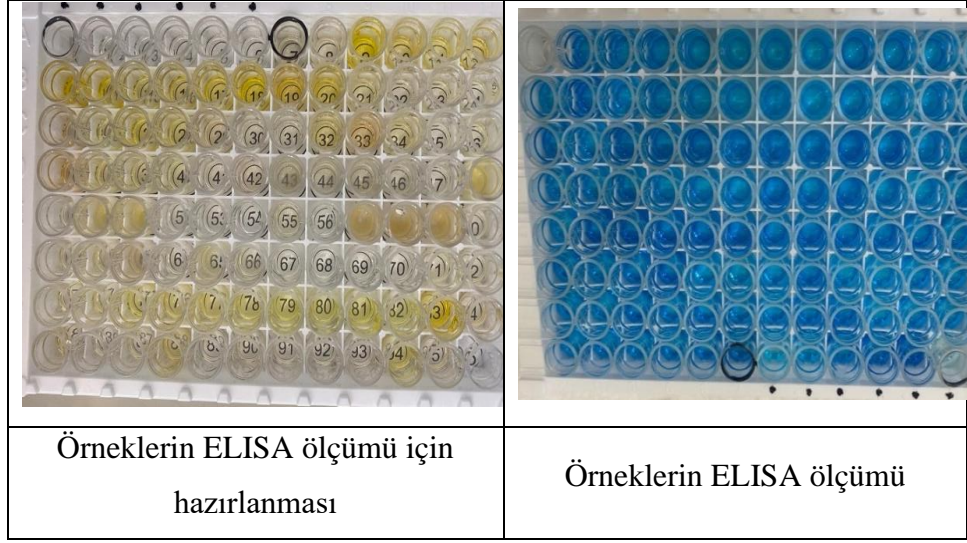
2.5. Laboratuvar Analizleri

Arteriyel kan örneklerinden laboratuvar analizi kapsamında pH, parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı (PaCO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ile birlikte arteriyel oksijen saturasyonu (satO₂) düzeyleri arteriyel kan alımını takiben, bekletilmeden taşınabilir kan gazı analizörü kullanılarak (Epoc® Siemens Healthineers, Almanya) hasta başında ölçülmüştür. Venöz kan örneklerinden ise metabolik durum ve elektrolit araştırılması yapılmış ve bu kapsamda bikarbonat (HCO₃), baz açığı (BE), sodyum (Na), kalsiyum (Ca), potasyum (K), klor (Cl), hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb), glukoz (Glu), laktat (Lak) ve kreatin (Krea) düzeyleri değerlendirildi.

2.6. Biyobelirteç Ölçümleri

Laminin ve desmosin düzeyleri hem venöz kan örneklerinden hem de idrar örneklerinden sığır spesifik ticari ELISA kitleri kullanılarak (BT Lab, Bioassay Technology Laboratory, Birmingham, İngiltere) üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçülmüştür (Boyut 48T, 96T. Sensitivite: 0.28 ng/ml. Tespit aralığı: 0.5-150 ng/ml, çalışma örnekleri: serum, plazma, idrar, hücre kültürü, reaktif tür: sığır. Intra-assay standart sapma 2.16, inter-assay standart sapma 1.05) (Şekil 1).

 <p>The image shows the packaging for the Bovine Desmosine, DES BT-LAB Kit. It features the BT LAB logo (Bioassay Technology Laboratory) and the following text: "Bovine Desmosine, DES BT-LAB Kit", "2-8°C Size: 96T Cat.No.E0228Bo", "MFG 2022/11/7 EXP 2023/11/6 LOT 202211005", and "FOR RESEARCH USE ONLY".</p>	 <p>The image shows the packaging for the Bovine Laminin Gamma 2, LAMC2 BT-LAB Kit. It features the BT LAB logo (Bioassay Technology Laboratory) and the following text: "Bovine Laminin Gamma 2, LAMC2 BT-LAB Kit", "2-8°C Size: 96T Cat.No.E0450Bo", "MFG 2022/11/7 EXP 2023/11/6 LOT 202211005", and "FOR RESEARCH USE ONLY".</p>
Sığır spesifik Desmosin ELISA kitleri	Sığır spesifik Laminin ELISA kitleri



Şekil 1: ELISA kitleri ve ölçümlerin analiz için hazırlanması

2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında tespit edilen verilerin tüm istatistiksel analizleri SPSS 25.0 (IBM, Windows, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel yazılımı programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm verilerin normalite araştırması Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Ortalama değerlerin araştırılmasını takiben non-parametrik dağılım gösterdiği belirlenen veriler median (min-max) şeklinde ifade edildi. Ek olarak, araştırılan kan gazları, metabolik ve elektrolit profil parametreleri ile birlikte serum ve idrar biyobelirteçlerinin diagnostik performanslarının araştırılması için alıcı işletim karakteristik (ROC) analizleri gerçekleştirildi. ROC analizi kapsamında eğri altında kalan alan (AUC), standart hata (std. Error), p değeri, cut-off değeri, sensitivite ve spesifite değerleri araştırıldı.

Araştırılan parametrelerin olası korelasyonlarını incelemek için Spearman's rho korelasyon testi yapıldı. Korelasyon analizi için; katsayı büyüklüğü 0.9-1.0 arasında olanlar çok yüksek korelasyonlu sayılabilecek ise katsayıları yüksek düzeyde ilişkili sayılabilecek değişkenleri ifade etmektedir. Korelasyon büyüklüğü 0.5-0.7 arasında olan, orta düzeyde ilişkili sayılabilecek değişkenleri göstermektedir. Büyüklüğü 0.3 ile 0.5 arasında olan korelasyon katsayıları, düşük korelasyona sahip değişkenleri belirtir. ROC analizi için 0.5'lik bir AUC, hiçbir ayırım yapılmadığını gösterir (yani teste bağlı olarak hastalığı olan/olmayan hastaları teşhis etme yeteneği), 0.7 ila 0.8'in kabul

edilebilir olduğu, 0.8 ila 0.9'un mükemmel olduğu ve 0.9'un üzeri çok üstün olarak kabul edildi. Tüm veriler için istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Fiziksel Muayene Bulguları

Prematüre buzağılarda kısa gebelik süresi, düşük vücut ağırlığı, dişlerin diş etinden tam olarak ayrılmamış olması, kısa ve seyrek/yumuşak tüy varlığı, yumuşak tırnak, kas ve tendonlarda zayıflık, emme refleksinin zayıf olması veya hiç olmaması gibi klinik bulgular gözlemlendi. ARDS'li prematüre hasta buzağuların hastaneye başvuru süresi 1 (1-2) gün olarak belirlendi. Sağlıklı buzağuların vücut ağırlıkları ARDS'li hasta buzağulara göre daha yüksekti ($p<0.000$). Solunum sayısı ve kalp frekansı ARDS'li buzağılarda sağlıklılara göre daha yüksekti ($p<0.000$). ARDS'li bazı buzağılarda (22 buzağının 8'inde) siyanoz belirgindi. Gingival kapillar tekrar dolum süresi ise hasta grupta sağlıklılara göre daha uzundu ($p<0.016$). Akciğer oskültasyonunda hasta buzağuların patolojik sesleri belirgindi (çıtırtı sesi/crackle ve ral). Rektal vücut sıcaklığı ise ARDS'li buzağılarda sağlıklılara göre daha yüksek olarak belirlendi ($p<0.000$). Fiziksel muayene sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Fiziksel Muayene Bulguları

Parametreler	Hasta Grup (n:22) median (min-max)	Sağlıklı Grup (n:8) median (min-max)	P değeri
CRT (saniye)	3 (2-5)	2 (2-3)	0.016
Solunum sayısı (nefes/dk)	72 (62-90)	42 (36-55)	0.000
Kalp frekansı (vuru/dk)	152 (130-178)	99 (86-120)	0.000
Vücut sıcaklığı (°C)	40.05 (39.5-41.2)	38.55 (37.6-39.4)	0.000
Vücut ağırlığı (kg)	12 (9-20)	48 (42-55)	0.000

CRT: Kapillar tekrar dolum süresi

3.2. Arteriyel Kan Gazları Analiz Sonuçları

Yapılan arteriyel kan gazları analizi sonucu pH düzeyi, hasta grupta sağlıklı grubuna göre daha düşük olarak belirlendi ($p<0.000$). PaCO_2 düzeyi ise hasta grupta sağlıklı grubuna göre daha yüksekti ($p<0.000$). PaO_2 ile birlikte satO_2 düzeyleri ise sağlıklı grupta hasta gruba göre daha yüksekti ($p<0.000$). Tüm arteriyel kan gazları analiz sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Arteriyel Kan Gazları Analiz Sonuçları

Parametreler	Hasta Grup (n:22) median (min-max)	Sağlıklı Grup (n:8) median (min-max)	P değeri
pH	7.27 (6.81-7.43)	7.39 (7.36-7.44)	0.000
PaCO_2 (mmHg)	56.15 (46.2-87.9)	22.25 (17.8-33.3)	0.000
PaO_2 (mmHg)	27.35 (13.3-49.6)	85.55 (65.2-96.2)	0.000
SatO_2 (%)	33.65 (11-49.2)	89.1 (85.6-98.6)	0.000

pH: Hidrojen gücü, **PaCO_2 :** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, **PaO_2 :** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **satO_2 :** Arteriyel oksijen saturasyonu

3.3. Venöz Metabolik ve Elektrolit Parametreleri Analiz Sonuçları

Hasta grubunun HCO_3 düzeyi, sağlıklı grubuna göre daha yüksekti ($p<0.014$). Na ve Cl düzeyleri ise sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha düşüktü (sırasıyla $p<0.017$ ve $p<0.003$). Hasta grubunun laktat düzeyi ise sağlıklı grubuna göre daha yüksekti ($p<0.000$). Diğer parametrelerde ise herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi. Venöz metabolik ve elektrolit parametrelerinin analiz sonuçları Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3: Venöz Metabolik ve Elektrolit Parametreleri Analiz Sonuçları

Parametreler	Hasta Grup (n:22) median (min-max)	Sağlıklı Grup (n:8) median (min-max)	P değeri
HCO₃ (mmol/L)	23.1 (13.1-38.3)	17.9 (14.7-23.3)	0.014
BE (mmol/L)	-2.65 (-18.5-13.3)	-7.95 (-11.2-3.2)	0.112
Na (mmol/L)	138.5 (116-150)	146.5 (137-164)	0.017
K (mmol/L)	4.55 (3.4-10.2)	4.3 (3-5.3)	0.098
Ca (mmol/L)	1.27 (0.85-1.51)	1.3 (0.73-1.47)	0.589
Cl (mmol/L)	100 (90-112)	110 (101-128)	0.003
Hct (%)	26.5 (17-38)	26.1 (20-38)	0.897
Hb (g/dL)	8.9 (5.6-12.8)	9.45 (6.8-14.2)	0.410
Glukoz (mg/dL)	85 (20-127)	97 (69-124)	0.058
Laktat (mmol/L)	5.95 (0.95-16)	2.15 (1-3.1)	0.000
Kreatin (mg/dL)	4.36 (0.61-8.88)	1.42 (0.66-6.59)	0.020

HCO₃: Bikarbonat, **BE:** Baz açığı, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Ca:** Kalsiyum, **Cl:** Klor, **Hct:** Hematokrit, **Hb:** Hemoglobin

3.4. Serum ve İdrar Biyobelirteç Analiz Sonuçları

Serum desmosin seviyesi, sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha yüksekti ($p < 0.000$). Serum laminin düzeyi ise sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha düşüktü ($p < 0.031$). Desmosin ve lamininin idrar düzeylerinin istatistiksel karşılaştırmasında ise hasta ve sağlıklı gruplar arasında herhangi bir fark belirlenmedi (sırasıyla $p > 0.909$ ve $p > 0.062$). Serum ve idrar biyobelirteç analiz sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Serum ve İdrar Biyobelirteç Analiz Sonuçları

Parametreler	Hasta Grup (n:22) median (min-max)	Sağlıklı Grup (n:8) median (min-max)	P değeri
Serum Desmosin (ng/mL)	17.36 (8.22-29.86)	11.21 (7.56-15.07)	0.000
Serum Laminin (ng/mL)	0.45 (0.09-1.70)	1.15 (0.54-1.83)	0.031
İdrar Desmosin (ng/mL)	17.73 (9.95-52.85)	24.07 (10.92-34.41)	0.909
İdrar Laminin (ng/mL)	1.83 (0.02-5.41)	3.08 (2-7.22)	0.062

3.5. ROC Analiz Sonuçları

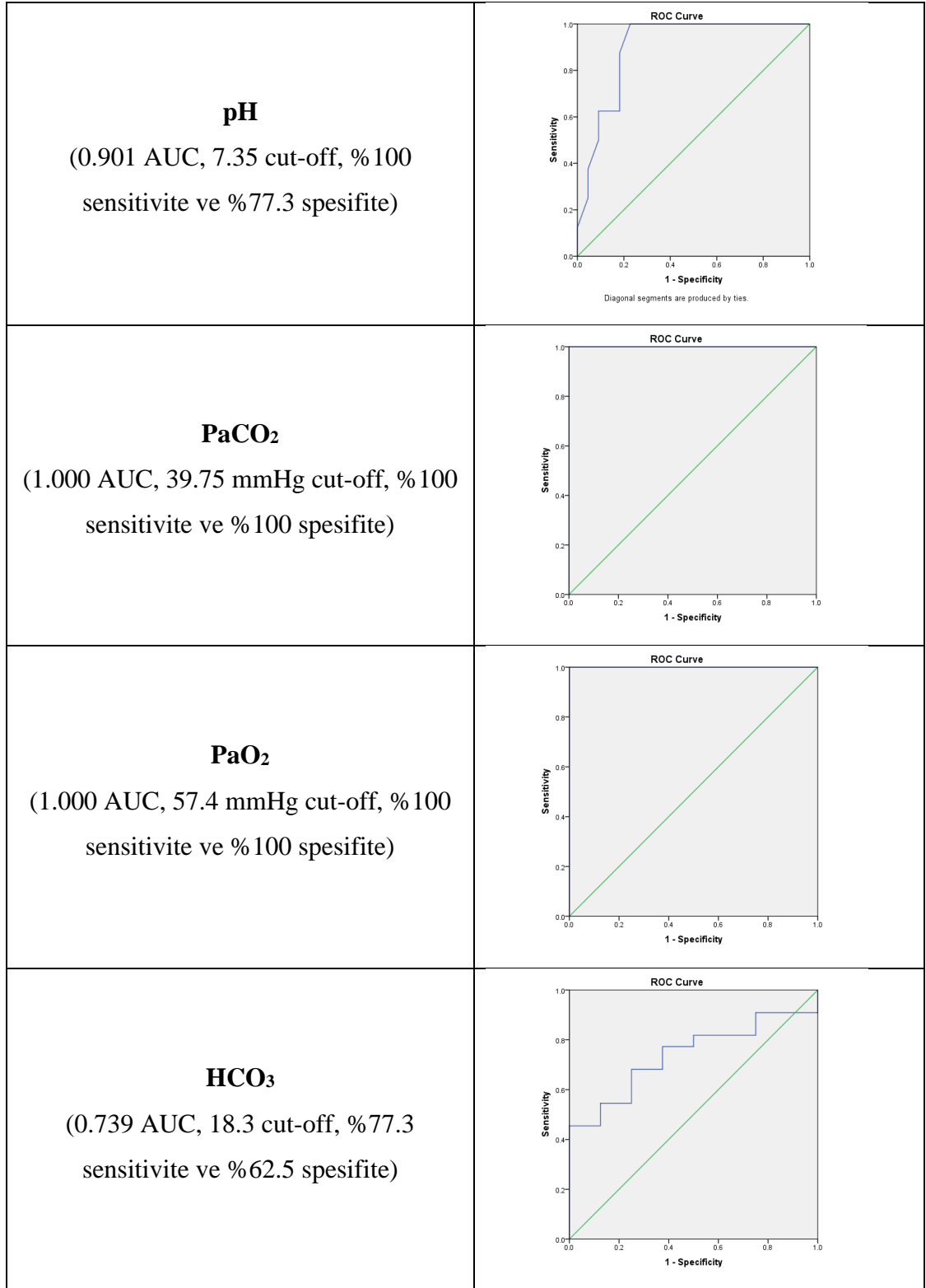
Prematüre respiratorik distresli buzağuların sağlıklı buzağılardan ayırt edilmesi kapsamında gerçekleştirilen karşılaştırmalı ROC analizi sonucu: pH'nin 0.901 AUC, 7.35 cut-off, %100 sensitivite ve %77.3 spesifiteye, PaCO₂'nin 1.000 AUC, 39.75 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, PaO₂'nin 1.000 AUC, 57.4 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, HCO₃'ün 0.739 AUC, 18.3 cut-off, %77.3 sensitivite ve %62.5 spesifiteye, BE'nin 0.659 AUC, -7.85 cut-off, %72.7 sensitivite ve %62.5 spesifiteye, sO₂'nin 1.000 AUC, 67.4 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, K'nın 0.659 AUC, 4.25 cut-off, %77.3 sensitivite ve %50 spesifiteye, Laktat'ın 0.864 AUC, 2.7 cut-off, %81.8 sensitivite ve %75 spesifiteye, Kreatin'in 0.818 AUC, 1.84 cut-off, %86.4 sensitivite ve %87.5 spesifiteye, Serum desmosin'in 0.858 AUC, 15.13 cut-off, %72.7 sensitivite ve %100 spesifiteye, Serum laminin'in 0.813 AUC, 0.53 cut-off, %100 sensitivite ve %59.1 spesifiteye sahip olduğu belirlendi. İdrar laminin'in 0.767 AUC, 1.93 cut-off, %100 sensitivite ve %54.5 spesifiteye sahip olduğu belirlendi. Na, Ca, Cl, Hct, Hb ve glukoz değerlerinin ise hasta hayvanların sağlıklılarından ayırt edilmesinde yeterli diagnostik değere sahip olmadığı gözlemlendi. Kan gazları ve elektrolit, metabolik parametreler ile birlikte serum/idrar desmosin ve laminin düzeylerinin karşılaştırmalı ROC analizleri Tablo 5'te sunulmuştur. Tüm parametrelerin ROC eğrileri ise Şekil 2'de sunulmuştur.

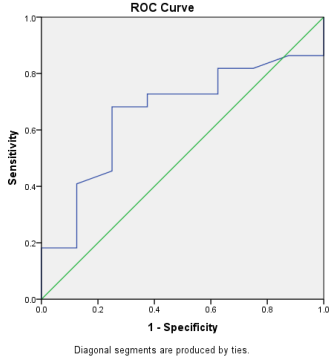
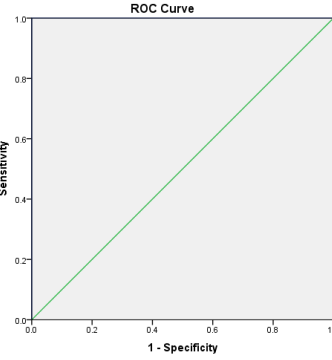
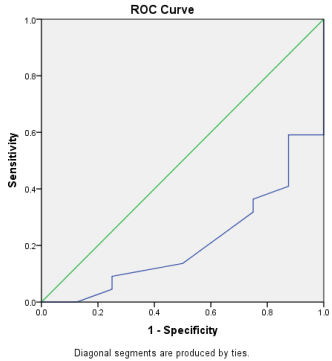
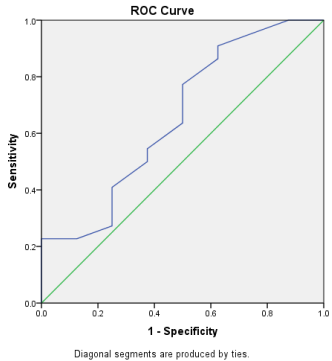
Tablo 5: ROC Analiz Sonuçları

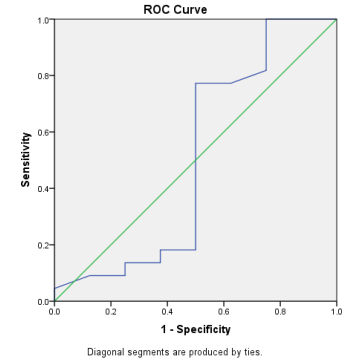
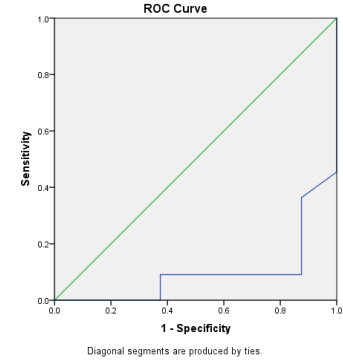
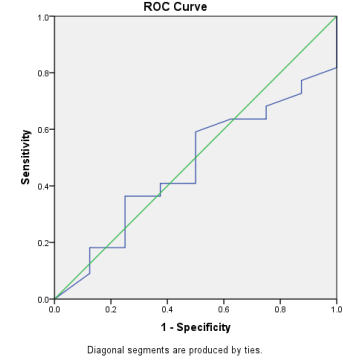
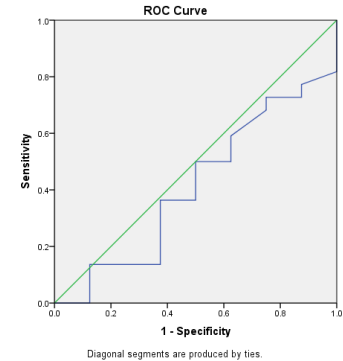
Parametre	AUC	Std. Hata	P değeri	Asymp. %95 CI		Cut-off	Sens	Spec
				Alt sınır	Üst sınır			
pH	0.901	0.055	0.001	0.792	1.000	7.35	%100	%77.3
pCO ₂ (mmHg)	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	39.75	%100	%100
pO ₂ (mmHg)	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	57.4	%100	%100
HCO ₃ (mmol/L)	0.739	0.091	0.049	0.560	0.917	18.3	%77.3	%62.5
BE (mmol/L)	0.659	0.107	0.189	0.449	0.870	-7.85	%72.7	%62.5
satO ₂ (%)	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000	67.4	%100	%100
Na (mmol/L)	0.210	0.087	0.017	0.039	0.382	142.5	%36.4	%25
K (mmol/L)	0.656	0.120	0.197	0.422	0.891	4.25	%77.3	%50
Ca (mmol/L)	0.506	0.147	0.963	0.218	0.793	1.23	%77.3	%50
Cl (mmol/L)	0.097	0.060	0.001	0.000	0.214	101.5	%36.4	%12.5
Hct (%)	0.469	0.114	0.796	0.245	0.693	25.5	%59.1	%50
Hb (g/dL)	0.412	0.119	0.467	0.179	0.644	8.95	%50	%50
Glukoz (mg/dL)	0.307	0.103	0.111	0.105	0.509	70.5	%63.6	%25
Laktat (mmol/L)	0.864	0.067	0.003	0.732	0.995	2.7	%81.8	%75
Kreatin (mg/dL)	0.818	0.102	0.009	0.618	1.000	1.84	%86.4	%87.5
Serum desmosin(ng/mL)	0.858	0.067	0.003	0.726	0.990	15.13	%72.7	%100
Serum laminin (ng/mL)	0.813	0.083	0.010	0.649	0.976	0.53	%100	%59.1
İdrar desmosin (ng/mL)	0.415	0.113	0.482	0.194	0.636	11.84	%95.5	%12.5
İdrar laminin(ng/mL)	0.767	0.086	0.028	0.599	0.935	1.93	%100	%54.5

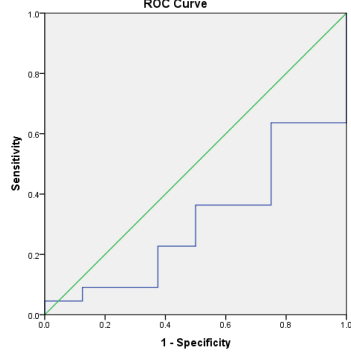
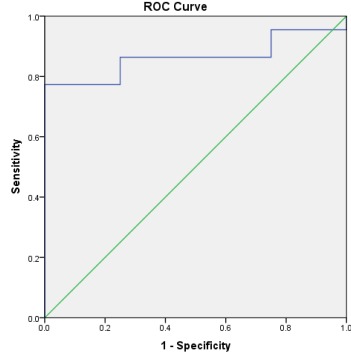
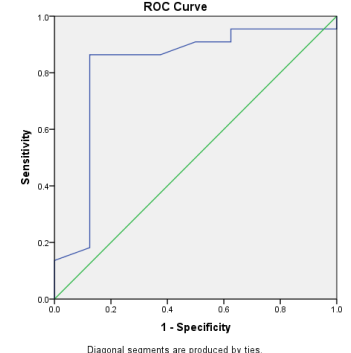
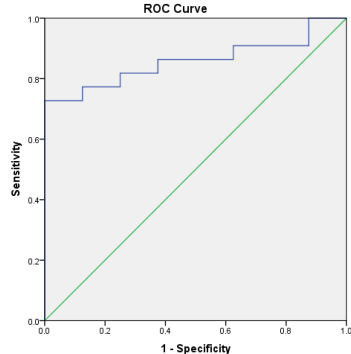
pH: Hidrojen gücü, **PaCO₂:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, **PaO₂:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **satO₂:** Arteriyel oksijen saturasyonu, **HCO₃:** Bikarbonat, **BE:** Baz açığı, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Ca:** Kalsiyum, **Cl:** Klor, **Hct:** Hematokrit, **Hb:** Hemogloblin, **Sens:** Sensitivite, **Spec:** Spesifite

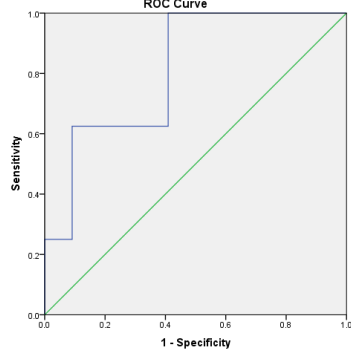
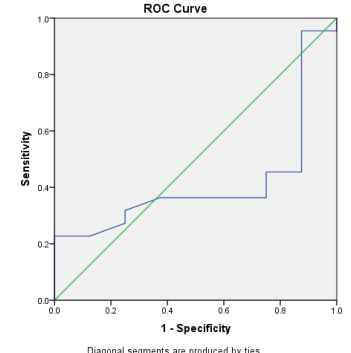
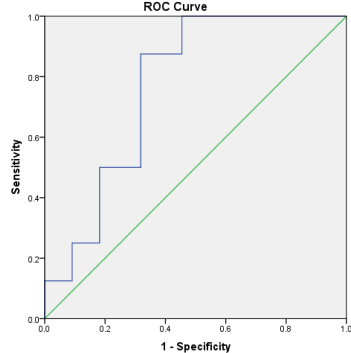
Şekil 2: Araştırılan Parametrelerin ROC Eğrileri



<p style="text-align: center;">BE (0.659 AUC, -7.85 cut-off, %72.7 sensitivite ve %62.5 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">satO₂ (1.000 AUC, 67.4 mmHg cut-off, % 100 sensitivite ve % 100 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p>
<p style="text-align: center;">Na (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">K (0.659 AUC, 4.25 cut-off, %77.3 sensitivite ve %50 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>

<p style="text-align: center;">Ca (AUC=0.506)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">Cl (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">Hct (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">Hb (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>

<p style="text-align: center;">Glukoz (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p>
<p style="text-align: center;">Laktat (0.864 AUC, 2.7 cut-off, %81.8 sensitivite ve %75 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p>
<p style="text-align: center;">Kreatin (0.818 AUC, 1.84 cut-off, %86.4 sensitivite ve %87.5 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">Serum desmosin (0.858 AUC, 15.13 cut-off, %72.7 sensitivite ve %100 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p>

<p style="text-align: center;">Serum laminin (0.813 AUC, 0.53 cut-off, %100 sensitivite ve %59.1 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p>
<p style="text-align: center;">İdrar desmosin (AUC<0.500)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p> <p style="text-align: center;">Diagonal segments are produced by ties.</p>
<p style="text-align: center;">İdrar laminin (0.767 AUC, 1.93 cut-off, %100 sensitivite ve %54.5 spesifite)</p>	 <p style="text-align: center;">ROC Curve</p> <p style="text-align: center;">Sensitivity</p> <p style="text-align: center;">1 - Specificity</p>

pH: Hidrojen gücü, **PaCO₂:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, **PaO₂:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **satO₂:** Arteriyel oksijen saturasyonu, **HCO₃:** Bikarbonat, **BE:** Baz açığı, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Ca:** Kalsiyum, **Cl:** Klor, **Hct:** Hematokrit, **Hb:** Hemoglobin

3.6. Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Analiz sonucu pH ile PaCO₂ arasında orta negatif, pH ile PaO₂, satO₂ ve Na arasında orta pozitif, PaCO₂ ile PaO₂ arasında güçlü negatif, PaCO₂ ile satO₂ arasında orta negatif; PaO₂ ile satO₂ arasında güçlü pozitif, PaO₂ ile laktat arasında orta negatif; HCO₃ ile BE arasında güçlü pozitif; satO₂ ile Cl ve serum laminin arasında orta pozitif, satO₂ ile laktat arasında orta negatif; Na ile Cl arasında orta pozitif; Cl ile kreatin arasında ise orta negatif güçte korelasyon belirlendi. Tüm parametrelerin Spearman korelasyon analiz sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

		Correlations																			
		pH	pCO2	pO2	HCO3	BE	sO2	Na	K	Ca	Cl	Hct	Hb	Glu	Laktat	Kreatin	serumdesmosin	serumlaminin	idrardesmosin	idrarlaminin	
Spearman's rho	pH	1.000	-.546**	.582**	.239	.237	.673**	.557**	-.223	-.008	.468**	.004	.029	.318	-.407*	-.321	-.200	.436*	.323	.193	
	pCO2		1.000	-.731**	.389*	.413*	-.623**	-.407*	.384*	.027	-.476**	.107	.058	-.175	.430*	.348	.372*	-.364*	.100	-.147	
	pO2			1.000	-.337	-.334	.816**	.369*	-.241	-.044	.453*	-.151	-.093	.205	-.547**	-.256	-.447*	.424*	.017	.354	
	HCO3				1.000	.788**	-.202	.182	.112	.110	-.233	.196	.180	-.083	.234	.145	.243	-.253	.202	-.089	
	BE					1.000	-.160	.087	.254	-.070	-.097	.234	.199	.045	.042	.130	.282	-.233	.154	-.113	
	sO2						1.000	.428*	-.283	.121	.578**	-.119	-.042	.138	-.525**	-.374*	-.274	.584**	.322	.489**	
	Na							1.000	-.086	.112	.565**	.354	.390*	.274	.026	-.459*	-.219	.184	.430*	.117	
	K								1.000	-.160	-.346	.107	.051	-.234	.043	.312	.037	-.148	-.026	-.315	
	Ca									1.000	.064	-.092	-.078	.360	-.045	-.328	-.209	-.115	.191	.469**	
	Cl										1.000	-.017	.099	.381*	-.218	-.599**	-.219	.454*	.309	.411*	
	Hct											1.000	.936**	.178	.098	-.159	-.103	-.096	.232	.048	
	Hb												1.000	.176	.054	-.233	-.117	-.125	.160	.120	
	Glu													1.000	-.496**	-.493**	-.166	-.115	.114	.349	
	Laktat														1.000	.165	.239	-.196	.082	-.319	
	Kreatin															1.000	.360	-.201	-.449*	-.459*	
	serumdesmosin																1.000	.016	.080	-.339	
	serumlaminin																	1.000	.462*	.356	
	idrardesmosin																		1.000	.387*	
	idrarlaminin																			1.000	1.000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

4. TARTIŞMA

Önemli bir prematüre buzağı mortalite nedeni olan ARDS'de hasarlı akciğerin laminin ve desmosin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini hem serum hem de idrar örneklerinde arteriyel kan gazları ile birlikte değerlendirip, olası korelasyonları ortaya koymayı ve bahsedilen parametrelerin diagnostik/prognostik performanslarını araştırmayı hedefleyen bu tez çalışmasında hastalığın tanı ve takibine yardımcı önemli bulgular tespit edilmiştir. Bu bulgular kapsamında, arteriyel PaCO₂ düzeyi hasta grupta sağlıklı grubuna göre daha yüksek, arteriyel PaO₂ ve satO₂ düzeyleri sağlıklı grupta hasta grubuna göre daha yüksek; hasta grubunun venöz HCO₃ ve laktat düzeyi, sağlıklı grubuna göre daha yüksek, venöz Na ve Cl düzeyleri sağlıklı grubuna göre hasta grupta daha düşük bulunmuştur. İdrar laminin ve desmosin düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Fakat serum desmosin seviyesi, sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha yüksek; serum laminin düzeyi ise sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha düşük olarak belirlenmiştir (p<0.05). Yapılan korelasyon analizinde ise araştırılan biyobelirteçlerden sadece satO₂ ile serum laminin arasında orta derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. Sonuç olarak, ARDS'li prematüre buzağılarda serum desmosin düzeyinin diagnostik, serum laminin düzeyinin ise prognostik amaçlı kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Yine de serum laminin düzeyinin prognostik değerinin daha yüksek doğrulukla ortaya konulabilmesi için prematüre ARDS'li buzağılarda tedavi sürecinde bu belirtecin düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Doğumdan kısa bir süre önce, doğum sırasında ve doğumdan sonraki 48 saat içinde ölen buzağuların yüzdesi olarak tanımlanan perinatal mortalite çoğu ülkede %3 ile %10,3 arasında değişmektedir (53, 54). En yaygın nedenler respiratorik ve metabolik bozukluklar, travma, konjenital enfeksiyon, konjenital anomaliler, omfalitis ve hipogammaglobulinemidir (55). Perinatal mortalitenin etiyolojisi çok çeşitli olsa da bu dönemdeki ölümlerin en önemli nedeni respirasyon ve metabolizma bozukluklarıdır. Doğum sırasındaki hipoksi veya anoksiye atfedilebilen miks respiratorik ve metabolik asidoz, normal gebelik süresinden sonra doğan buzağılarda en sık görülen anormal durumdur. Ancak erken doğan buzağular ağırlıklı olarak yetersiz organ gelişiminden kaynaklanan bozukluklardan muzdariptir. Bu durum, beyin, lokomotor sistem,

gastrointestinal sistem veya akciğerlerin olgunlaşmamış olduğu buzağılarda yaşamı tehdit edici olabilir. Prematüre buzağılar sıklıkla normal respirasyon gerçekleştiremezler, vücut ısısını regüle edemezler ve beyindeki ilgili merkezler tam olarak gelişmediğinden emme refleksleri düşük veya hiç yoktur. Bu buzağılarda ayakta duramama, tendon gevşekliği ve yetersiz kemik gelişimi belirgindir. Bağırsak motilitesi bozulur ve immünoglobulinlerin ve besin maddelerinin emilimi azalır. Çoğu durumda prematüreliliğin ilk klinik belirtisi progresif dispnedir (56). Tek tip bir tanım olmamasına rağmen bu klinik belirtiler, abdominal gerginlik ve anormal solunum sesi ile karakterize taşipne ve karakteristik kan gazı anormallikleri ile birlikte bu durum, ARDS olarak adlandırılır. ARDS, yalnızca doğumdan sonra görüldüğünde bazen neonatal asfeksi olarak da adlandırılır (57). Klinik olarak ARDS'li buzağılarda öksürük, ateş, taşipne, siyanoz ve anormal akciğer sesleri bildirilmiştir (4). Bu çalışmanın sağlıklı grubuna göre ARDS'li prematüre buzağılarda tespit edilen uzamış CRT, daha yüksek solunum sayısı, nabız ve rektal vücut sıcaklığı bozulmuş alveolar gaz değişimi ve respiratorik distres ile ilişkilendirilebilir (58).

Prematüre buzağılarda ARDS'nin en sık gözlenen fiziksel muayene bulgusu solunum ile ilgili bozukluklardır. ARDS'li buzağılarda solunum zorluğu (ekspiratorik-inspiratorik), inleme ile karakterize güç solunum, genişlemiş burun delikleri, toraks duvarının içe doğru çekilir halde olması, periyodik olarak apne atakları ve siyanoz gibi klinik bulgular ön plandadır. Tedavi edilmediği durumlarda koma ve ölüm kaçınılmazdır (59, 60). ARDS'nin bulguları prematüre buzağının gebelikte geçen süreye ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişiklik gösterir. Doğumdan hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi birkaç saat içinde de solunum güçlüğü ile kendini gösterebilir. Solunum ile ilgili sıkıntılar olarak inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, solunum seslerinde azalma, akciğerde raller, retraksiyonlar ve santral siyanoz olarak ifade edilebilir (61). ARDS'li prematürelere tespit edilen yaygın bulgulardan biri de ekspiratorik inleme varlığıdır. İnleme, ekspirasyon sırasında fonksiyonel rezidüel kapasiteyi oluşturmak, bu kapasitenin devamını sağlamak için vokal kortların kısmen veya uzun süreli kapanması sonucu oluşur. ARDS ilerledikçe respiratorik sistem kaslarının yorulması sonucu düzensiz solunum hareketleri ortaya çıkar ve apneler görülür. Prematürelere göğüs duvarının yapısal desteği zayıf olduğu için, kollabe olan hava yollarını açmak amacıyla oluşturulan yüksek negatif basınç, akciğerleri hava ile

doldurmak yerine göğüs duvarında değişikliklere ve içe doğru çekilmelere neden olabilir. Bu durum, interkostal retraksiyon olarak isimlendirilir. Bu nedenle ARDS'li buzağılarda inspirasyon sırasında toraksın kaudal kısmı içe doğru, abdomen ise dışa doğru bombeleşir, ekspirasyon sırasında ise tam tersi abdomen içe doğru, toraksın kaudal kısmı dışa doğru bombeleşir (5, 61, 62). Prematüre hayvanlarda gözlenen en önemli fiziksel muayene bulgularından birisi de mukozal siyanozdur. Siyanoz inspirasyon sırasında oluşan derin sternal retraksiyon sonucu yetersiz oksijenizasyon ve yetersiz karbondioksit atılımına bağlı oluşur (60, 61). Bu çalışmanın ARDS'li buzağılarında anormal solunum sesleri, 8 buzağıda siyanoz, artmış respiratorik efor ile birlikte taşikardi belirgindi. Tespit edilen bulgular daha önceki raporlar ile uyumluydu (4, 63).

Doğumdan hemen sonra neredeyse tüm buzağılarda hafif metabolik ve/veya respiratorik asidoz görülür (54). Tipik olarak başlangıçtaki pH ve BE değerleri, sağlıklı buzağılar ile sonradan ARDS gelişen buzağılar arasında farklılık göstermez (57). Doğumdan sonraki ilk 30-60 dakika içinde hem pH hem de BE değerlerinde düşüş gözlenir ve bu durumun ARDS'li buzağılarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Doğumdan sonraki ilk 60 dakikadan sonra sağlıklı buzağılarda değerler normale döner ancak ARDS'li buzağılarda bu durum normalleşmez. CO₂ yeterince elimine edilemeyip kanda birikmesinden dolayı pH değerinde düşüş başlar. Zayıf bir asit olan CO₂, kanda ancak akciğerler tarafından elimine edilebilir (64). PaCO₂'nin yüksek olması nedeniyle kandaki CO₂'nin bir kısmı HCO₃ olarak taşınır. Bu nedenle HCO₃ konsantrasyonu ve BE değerleri pH kadar düşmez. Bu durum, ARDS'li buzağılarda öncelikle başlangıçta respiratorik asidoz gelişimi ile sonuçlanır (54). Ayrıca kan dolaşımının vital organlarda sentralizasyonu sonucu gelişen doku hipoksisi ve periferik hipoperfüzyonun nedeniyle anaerobik metabolizmadan laktat üretimi de artar (65). Bu çalışmanın ARDS'li hasta buzağılarında tespit edilen arteriyel kan gazı ve venöz elektrolit düzeyleri daha önceden çalışılmış sonuçlar ile uyumluydu (54, 57). Tespit edilen yüksek PaCO₂ ve laktat ile birlikte düşük PaO₂ ve satO₂ düzeyleri, ARDS gelişimi süresince gözlenen doku hipoksisinin en önemli indikatörleri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın ARDS'li prematüre buzağılarında tespit edilen bu kan gazı ve asit-baz dengesizlikleri (şiddetli respiratorik asidoz), bozulmuş akciğer fonksiyonuna bağlı gelişen yaygın doku hipoksisi ile ilişkilidir (63). Ayrıca hipoksemiye bağlı ortaya çıkan enerji eksikliği de

laktat üretimine katkı sağlayan bir unsurdur (66). Ek olarak bu çalışmada bahsedilen parametrelerin diagnostik performansları da değerlendirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı ROC analizi sonucunda ARDS'li buzağuların sağlıklılardan ayırt edilmesinde pH'nın 0.901 AUC, 7.35 cut-off, %100 sensitivite ve %77.3 spesifiteye, PaCO₂'nin 1.000 AUC, 39.75 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, PaO₂'nin 1.000 AUC, 57.4 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, HCO₃'ün 0.739 AUC, 18.3 cut-off, %77.3 sensitivite ve %62.5 spesifiteye, BE'nin 0.659 AUC, -7.85 cut-off, %72.7 sensitivite ve %62.5 spesifiteye, sO₂'nin 1.000 AUC, 67.4 mmHg cut-off, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye, K'nın 0.659 AUC, 4.25 cut-off, %77.3 sensitivite ve %50 spesifiteye, Laktat'ın 0.864 AUC, 2.7 cut-off, %81.8 sensitivite ve %75 spesifiteye, Kreatin'in 0.818 AUC, 1.84 cut-off, %86.4 sensitivite ve %87.5 spesifiteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, prematüre ARDS'li buzağularda oksijenizasyonun değerlendirilmesi için arteriyel kan örneği kullanımının altın standart olduğunu, asit-baz ve elektrolit dengesinin değerlendirilmesi için ise venöz kan örneğinin kullanılabileceğini de doğrulamaktadır (58, 67).

ARDS'nin tanısı için klinik muayeneler ile birlikte kan gazı ve elektrolit analizi gibi rutin laboratuvar analizleri dışında görüntüleme teknikleri ile birlikte bazı biyobelirteçler de kullanılmaktadır. ARDS nedeniyle yoğun bakımda bulunan bebeklerde ve taylorlarda, doğumdan 24 ila 48 saat sonra akciğerlerin radyografik muayenesi, atelettazinin varlığını ve ciddiyetini belirlemek için kullanılan önemli bir görüntüleme aracıdır (68). Etkilenen hastalarda akciğer volümünde azalma, akciğer parankim yoğunluğunda artış, yaygın infiltrasyonlar ve hava bronkogramları görülür (69). ARDS'li neonatal buzağuların akciğerlerine ilişkin sistematik radyografik çalışmalar eksik olmasına rağmen, şiddetli ARDS'li bir buzağıda benzer radyografik bulgular rapor edilmiştir (70). İnsanlarda yapılan diğer bir tanısal test, buzağularda da araştırılmaktadır ve bu test; amniyotik sıvıdaki lesitin ve sfingomiyelin konsantrasyonlarının (iki sürfaktant fosfolipid) ince tabaka kromatografisi ile belirlenmesidir (71). Sfingomiyelin gebeliğin son üç aylık döneminde amniyotik sıvıda nispeten sabit bir konsantrasyonda bulunurken, lesitin gebeliğin sonlarına doğru akciğerlerde artan miktarlarda üretilip amniyotik sıvıya salınır. Lesitin/sfingomiyelin oranının 2'den büyük olması, buzağıda olgun bir sürfaktan sisteminin varlığını gösterir (15, 71, 72). Bu test, pahalı ve karmaşık olması nedeniyle veteriner hekimlikte rutin

hale gelmemiştir. Bu sebeple, farklı biyobelirteçlerin kan serumu ve doğası gereği alımı non invaziv olan idrarda araştırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Elastin, akciğerin hücre dışı matriksinin önemli bir bileşenidir ve akciğerin yapısal temelinden ve elastik geri tepme (recoil) özelliklerinden sorumludur. Matür elastin, küçük molekül desmosin ile çapraz bağlanır ve respiratorik sistem boyunca hassas bir kafes yapısı oluşturur (73). Bu kapsamda, hücre dışı matriks katabolizmasına neden olan akciğer hasarı, elastin yıkımı ve ölçülebilir desmosin çapraz bağlarının salınması ile ilişkilidir. Serum ve idrarda ölçülebilen desmosin, elastin katabolizmasının bir biyobelirteci olarak kullanılabilir. Bu kullanımı haklı çıkaran özellikler; diyetdeki desmosinin sınırlı emilime sahip olması, desmosinin elastinden salındıktan sonra vücut tarafından metabolize edilmemesi, desmosinin böbrek tarafından ölçülebilir miktarlarda atılabilmesidir (74). İdrar desmosin konsantrasyonu devam eden akciğer hasarını yansıtabilir ve pulmoner hasarın şiddetlenmesi sırasında aktif kısa süreli (short-term) bir hasar biyobelirteci olarak değerlendirilebilir. Desmosinin idrarla atıldığı bilinmektedir ve kistik fibrozisli hastalarda yapılan çalışmalarda idrardaki konsantrasyonunun yüksek olduğu rapor edilmiştir (43). Kronik obstrüktif pulmoner hastalıklı bireylerde yapılan çalışmalarda idrar desmosin konsantrasyonunun amfizemin şiddetiyle ters orantılı olduğu ve bu durumun, akciğer kütlelerinin azalmasına bağlı olarak elastin katabolizmasının da azalışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak bu bulgu, yapısal akciğer hasarının bir ölçüsü olarak idrar desmosin konsantrasyonunun, klinik hastalığın şiddetini belirlemede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (42). Benzer şekilde, serumda da desmosin seviyesi de akciğer hasarı sonucu elastinin desmosin ve izo-desmosin içeren küçük fragmentler haline salınmasına bağlı olarak ölçülebilir (45). Bu çalışmada ARDS'li prematüre buzağuların serum desmosin seviyeleri sağlıklı buzağularına göre daha yüksekti. Tespit edilen bu bulgu, hipoksiye bağlı oluşan pulmoner damarların vazokonstraksiyonu sonucu gelişen düşük pulmoner sirkülasyona ve bununla ilişkili akciğerin yapısal ve ekstraselüler matriks hasarı ile ilişkilendirilmiştir (5). Gruplararası idrar desmosin düzeyi arasında herhangi bir istatistiksel fark çıkmaması ise prematüre doğuma bağlı olarak gelişmemiş akciğer alanı ve düşük akciğer kütlesi ile açıklanabilir (42, 43).

Laminin, yalnızca epitel tarafından eksprese edilen bir hücre adezyon molekülüdür ve temel bileşeni c2 zinciri proteolitik olarak işlendikten sonra epitelyal

hücre migrasyonunu ve hasarlı epitelyumun onarımını tetikler (29). Yapılan çalışmalarda tümör varlığı ve metastazında veya epitel dokusunun yeniden şekillenmesi (remodeling) sırasında epitel hücre migrasyonunda da önemli bir rol oynar (75). Alveolar epitel hasarının şiddeti ARDS/ALI olgularında klinik sonucun önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (26). Ancak alveoler epitel hasarının boyutunu gösteren güvenilir klinik veya biyolojik belirteçlerle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın ARDS'li prematüre buzağularının serum laminin düzeyi sağlıklılara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.031$). İdrar laminin düzeyinde ise herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Alveolar bazal membranda lamininin çeşitli izoformları bulunmaktadır ve önceki raporlarda tip-2 pnömositlerden laminin eksprese edildiği bildirilmiştir (76). Tip-2 pnömositlerin alveolar sürfaktant sentezleyen hücreler olduğu (77), prematüre akciğerlerde kollajen ve elastinin düşük ekspresyonu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız kapsamında tespit edilen bu bulgu, prematüre buzağularda ARDS'ye bağlı gelişen akciğer hasarına yeterli cevap verilememesi ile açıklanabilir (78). ARDS'li prematüre buzağularda çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir ve bu komplikasyonlar içerisinde akut böbrek hasarı (AKI) insidansı %25-66 arasındadır. Yenidoğanlarda gözlenen respiratorik distres, glomerular filtrasyon oranında ve renal kan akışında düşüğe neden olacağından pre-renal yetmezliğin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Böbrekler kan oksijen konsantrasyonlarının düşüklüğüne duyarlı olduğundan ARDS'ye bağlı hipoksi doğumdan sonraki ilk 24 saatte AKI'ye neden olabilir (4). Bu çalışmada araştırılan idrar desmosin ve laminin düzeylerinin hasta ve sağlıklı buzağular arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamda farklı olmamasının bir sebebi de özellikle hasar varlığında konsantrasyonu artan fakat depolanmayan laminin için (50), düşük glomerular filtrasyon oranı ve muhtemel AKI ile ilişkilendirilebilir (79). Ayrıca bu durum prematüre akciğerdeki yetersiz ekstraselüler matriks etkileşimi ve disregüle elastin ve kolajen depoları ile de açıklanabilir (80). Dahası, alveolar hasara verilen cevap kapsamında laminin ekspresyonu tip-2 pnömositler tarafından eş zamanlı olarak uyarıldığından, düşük laminin düzeyleri prematüre buzağularda sürfaktan sentezleyen tip-2 pnömositlerin yetersiz oluşuna da bağlanabilir (50).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğum sırasında, doğumdan sonraki ilk 48 saat içerisinde ve doğum başlamadan önce olacak şekilde tanımlanan perinatal mortalite çoğu ülkede %3-10.3 arasında bir insidansa sahiptir. Perinatal mortalitenin en yaygın sebepleri arasında respiratorik ve metabolik bozukluklarla birlikte travma, konjenital enfeksiyon ve anomaliler sayılabilir. Özellikle prematüre doğan buzağılarda tamamlanmamış organ gelişimi normal olarak nefes alamamaya ve vücut sıcaklığını ayarlayamamaya sebep olur ve mortalite yükselir. Bu sebeple prematüre buzağuların hayatta kalmaları organ hasarlarının erken tanısına (özellikle respiratorik distress varlığının tanımlanması) ve buna yönelik tedavilere bağlıdır. Bu tez çalışmasında prematüre ARDS'li buzağuların tam arteriyel ve venöz kan gazı ve elektrolit parametreleri ile birlikte bir bazal membran proteini olan laminin ve bir ekstraselüler matriks bileşeni olan desmosinin hem idrar hem de serum düzeyleri birlikte değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda;

1. Geleneksel kan gazı ve elektrolit parametreleri prematüre ARDS'li buzağılarda önceki çalışmalarla uyumlu (arteriyel PaCO₂ düzeyi hasta grupta sağlıklı grubuna göre daha yüksek, arteriyel PaO₂ ve satO₂ düzeyleri sağlıklı grupta hasta grubuna göre daha yüksek; hasta grubunun venöz HCO₃ ve laktat düzeyi, sağlıklı grubuna göre daha yüksek, venöz Na ve Cl düzeyleri sağlıklı grubuna göre hasta grupta daha düşük) bulunmuştur.
2. İdrar laminin ve desmosin düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplararası herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Fakat serum desmosin seviyesi, sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha yüksek; serum laminin düzeyi ise sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında hasta grupta daha düşük olarak belirlenmiştir. Tespit edilen bulgular kapsamında ARDS'li prematüre buzağuların yüksek serum desmosin seviyesi hipoksiye bağlı gelişen elastin katabolizması ile, düşük serum laminin düzeyi ise oluşan akciğer hasarına vücudun verdiği onarım cevabının yetersiz olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.
3. Herhangi bir biyobelirtecin idrardaki konsantrasyonu, hem biyobelirtecin atılım hızına hem de idrar akış hızına bağlıdır. İdrar desmosin konsantrasyonunu ölçen çalışmalarda idrar kreatinin konsantrasyonunu standardize eden oranlar kullanılmıştır. Bu çalışmada idrar akış hızının ve idrar desmosin/kreatinin oranının değerlendirilmemiş

olması bir limitasyondur. Ayrıca akciğer kütlesinin belirlenmemiş olması da bir limitasyon olarak değerlendirilebilir. Bu sebeple bahsedilen biyobelirteç konsantrasyonlarının, akciğer hasarının histopatolojik olarak da gösterildiği, akciğer kütle ölçümünün ve idrar akış hızı ile birlikte renal biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca ARDS'li prematüre buzağılarda tedavi sürecinde aralıklı olarak kan/idrar laminin düzeyinin ölçülmesi de bu biyobelirtecin prognostik önemini daha doğru gösterebilir.

4. Serum desmosin seviyesi akciğer hasar varlığının değerlendirmesinde; serum laminin düzeyinin ise oluşan hasara verilen onarım cevabının şiddetini ölçmede faydalı olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca bahsedilen bu iki biyobelirteç ARDS'li prematüre buzağılarda diagnostik (desmosin) ve prognostik (laminin) amaçlı kullanılabilir ve bunun için en uygun vücut sıvısı serumdur.

6. KAYNAKLAR

1. Frey M. L. Bovine respiratory syncytial virus and acute respiratory distress syndrome in cattle. *The Bovine Practitioner* (1983);73-78.
2. Breeze, R. G., Selman, I. E., Pirie, H. M., & Wiseman, A. A reappraisal of atypical interstitial pneumonia in cattle. *The Bovine Practitioner* (1978);75-81.
3. Ok M., İder M., Kapar, M., Yıldız, İ. Prematüre buzağların bakım ve tedavisine güncel yaklaşımlar. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques* (2021);6(3):331-342.
4. Ider, M., Naseri, A., Ok, M., Gulersoy, E., Bas, T. M., Uney, K., Abdelaziz, A. Serum sRAGE and sE-selectin levels are useful biomarkers of lung injury and prediction of mortality in calves with perinatal asphyxia. *Theriogenology* (2022);181:113-118.
5. Bleul, U. Peripartales Monitoring des Rinderfetus und Konsequenzen für die Therapie der Asphyxie (Doctoral dissertation, University of Zurich) (2009).
6. Matthay, M. A., Zimmerman, G. A., Emon, C., Bhattacharya, J., Collier, B., Doerschuk, C. M., Harabin, A. L. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *American journal of respiratory and critical care medicine* (2003);167(7):1027-1035.
7. dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* (2006);68:585-618.
8. Iy, A. The type 2 cell as progenitor of alveolar epithelial regeneration. A cytodynamic study in mice after exposure to oxygen. *Lab Invest* (1974);30:35-42.
9. Dunsmore, S. E., Rannels, D. E. Extracellular matrix biology in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* (1996);270(1):L3-L27.
10. Berthiaume, Y., Lesur, O., Dagenais, A. Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for rescue therapy of the alveolar epithelium. *Thorax* (1999); 54(2):150-160.
11. Lwebuga-Mukasa, J. S. Matrix-driven pneumocyte differentiation. *American Review of Respiratory Disease*. (2012).
12. Ok, M., Birdane, F. M., Sen, I., Guzelbektas, H. Study on some blood biochemical parameters in premature calves. *Indian Veterinary Journal* (2000);

77(10):859-861.

13. Ok, M. (2020). Prematüre (Günsüz) doğan buzağuların bakımı. H. Erdem, E. Çiftçi, K. Işık, M. Ü. Yorgancılar, C. Yaralı (Eds), Buzağı Sağlığı ve Yetiştiriciliği. (pp. 44-48). Medisan Yayınevi.

14. Kornmatitsuk, B., Franzén, G., Gustafsson, H., & Kindahl, H. Endocrine measurements and calving performance of Swedish Red and White and Swedish Holstein dairy cattle with special respect to stillbirth. *Acta Veterinaria Scandinavica* (2003);44:1-13.

15. Mee, J. F. Why do so many calves die on modern dairy farms and what can we do about calf welfare in the future?. *Animals* (2013);3(4):1036-1057.

16. Karapinar, T., & Dabak, M. Treatment of premature calves with clinically diagnosed respiratory distress syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2008);22(2):462-466.

17. Yildiz, R., & Ok, M. Clinical efficacy of combinations of nebulised fluticasone, salbutamol and furosemide on lung function in premature calves with respiratory distress syndrome. *Veterinárni medicína* (2017);62(10):541-552.

18. de Vroomen, M., Cardozo, R. H. L., Steendijk, P., Frölich, M., Baan, J., & van Bel, F. Endothelin-1 plasma concentration increases in the early phase of pulmonary hypertension development during respiratory distress syndrome: a study in newborn lambs. *Early Human Development* (2001);63(1):9-21.

19. Ok, M., Yildiz, R., Traş, B., Başpınar, N., & Akar, A. Effect of nebulized formoterol, ipratropium bromide, and furosemide in combination with fluticasone propionate on arterial blood gases of premature calves with respiratory distress syndrome. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* (2020);71(1): 2011-2018.

20. Fanaroff, A. A., & Martin, R. J. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant (1987).

21. Calfee, C. S., Ware, L. B., Glidden, D. V., Eisner, M. D., Parsons, P. E., Thompson, B. T., & Matthay, M. A. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Critical care medicine* (2011);39(4):711.

22. Ovalı, F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. *Neonatoloji*

(2007);2:331-46.

23. Hammond, A. C., Carlson, J. R., & Breeze, R. G. Monensin and the prevention of tryptophan-induced acute bovine pulmonary edema and emphysema. *Science* (1978);201(4351):153-155.

24. Ider, M., Naseri, A., Ok, M., Uney, K., Erturk, A., Durgut, M. K., Kapar, M. M. Biomarkers in premature calves with and without respiratory distress syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2021);35(5):2524-2533.

25. Dushianthan, A., Grocott, M. P. W., Postle, A. D., & Cusack, R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgraduate medical journal* (2011);87(1031):612-622.

26. Ware, L. B., & Matthay, M. A. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* (2000);342(18):1334-1349.

27. Ashbaugh, D., Bigelow, D. B., Petty, T., & Levine, B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet* (1967);290(7511):319-323.

28. Szenci, O., & Besser, T. Changes in blood gas and acid-base values of bovine venous blood during storage. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (1990);197(4):471-474.

29. Katayama, M., Ishizaka, A., Sakamoto, M., Fujishima, S., Sekiguchi, K., Asano, K., & Hashimoto, S. Laminin $\gamma 2$ fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. *Intensive care medicine* (2010);36:479-486.

30. Muylle, S., Anthone, P., Simoens, P., & Lauwers, H. Preferential sites for arterial blood sampling in cattle. *Veterinary record* (1996);139(4):86-88.

31. Adams, R., Holland, M. D., Aldridge, B., Garry, F. B., & Odde, K. G. Arterial blood sample collection from the newborn calf. *Veterinary research communications* (1991);15:387-394.

32. Hauser, B., Wehrend, A., Bostedt, H., & Failing, K. The diagnostic value of venous blood gas parameters and pH value in newborn foals with pulmonary diseases. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* (2001);114(5-6):197-201.

33. Bleul, U., Lejeune, B., Schwantag, S., & Kähn, W. Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. *Veterinary Record* (2007);161(20):688-691.

34. De Gruttola, V. G., Clax, P., DeMets, D. L., Downing, G. J., Ellenberg, S. S., Friedman, L., & Zeger, S. L. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Controlled clinical trials* (2001);22(5):485-502.
35. Bhargava, M., & Wendt, C. H. Biomarkers in acute lung injury. *Translational Research* (2012);159(4):205-217.
36. Frank, J. A., Pittet, J. F., Lee, H., Godzich, M., & Matthay, M. A. High tidal volume ventilation induces NOS2 and impairs cAMP-dependent air space fluid clearance. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* (2003);284(5):L791-L798.
37. McGowan, S. E. Extracellular matrix and the regulation of lung development and repair 1. *The FASEB journal* (1992);6(11):2895-2904.
38. Umberto Meduri, G., Tolley, E. A., Chinn, A., Stentz, F., & Postlethwaite, A. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine* (1998);158(5):1432-1441.
39. Negri, E. M., Hoelz, C., Barbas, C. S., Montes, G. S., Saldiva, P. H., & Capelozzi, V. L. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathology-Research and Practice* (2002);198(5):355-361.
40. Starcher, B., & Scott, M. Fractionation of urine to allow desmosine analysis by radioimmunoassay. *Annals of clinical biochemistry* (1992);29(1):72-78.
41. Starcher, B. C. Lung elastin and matrix. *Chest* (2000);117(5):229S-234S.
42. Cocci, F., Miniati, M., Monti, S., Cavarra, E., Gambelli, F., Battolla, L., & Lungarella, G. Urinary desmosine excretion is inversely correlated with the extent of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* (2002);34(6):594-604.
43. Bode, D. C., Pagani, E. D., Cumiskey, W. R., Von Roemeling, R., Hamel, L., & Silver, P. J. Comparison of urinary desmosine excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease or cystic fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2000);13(4):175-180.
44. Tenholder, M. F., Rajagopal, K. R., Phillips, Y. Y., Dillard, T. A., Bennett, L. L.,

- Mundie, T. G., & Tellis, C. J. Urinary desmosine excretion as a marker of lung injury in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* (1991);100(5):1385-1390.
45. McClintock, D. E., Starcher, B., Eisner, M. D., Thompson, B. T., Hayden, D. L., Church, G. D., & Matthay, M. A. National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2006);291(4):L566-71.
46. Janoff, A., Chanana, A. D., Joel, D. D., Susskind, H., Laurent, P., Yu, S. Y., & Dearing, R. Evaluation of the urinary desmosine radioimmunoassay as a monitor of lung injury after endobronchial elastase instillation in sheep. *American Review of Respiratory Disease* (1983);128(3):545-551.
47. Colognato, H., Yurchenco, P. D. Form and function: the laminin family of heterotrimers. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists* (2000);218(2):213-234.
48. Tzu, J., & Marinkovich, M. P. Bridging structure with function: structural, regulatory, and developmental role of laminins. *The international journal of biochemistry & cell biology* (2008);40(2):199-214.
49. Giannelli, G., Falk-Marzillier, J., Schiraldi, O., Stetler-Stevenson, W. G., & Quaranta, V. Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5. *Science* (1997);277(5323):225-228.
50. Katayama, M., Sanzen, N., Funakoshi, A., & Sekiguchi, K. Laminin γ 2-chain fragment in the circulation: a prognostic indicator of epithelial tumor invasion. *Cancer research* (2003);63(1):222-229.
51. Ryan, M. C., Tizard, R., VanDevanter, D. R., & Carter, W. G. Cloning of the LamA3 gene encoding the alpha 3 chain of the adhesive ligand epiligrin. Expression in wound repair. *Journal of Biological Chemistry* (1994);269(36):22779-22787.
52. Chmiel, J. F., Berger, M., Konstan, M. W. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clinical reviews in allergy & immunology* (2002);23:5-27.
53. Johanson, J. M., & Berger, P. J. Birth weight as a predictor of calving ease and perinatal mortality in Holstein cattle. *Journal of dairy science* (2003);86(11): 3745-

3755.

54. Bleul, U. T., Bircher, B. M., & Kähn, W. K. Effect of intranasal oxygen administration on blood gas variables and outcome in neonatal calves with respiratory distress syndrome: 20 cases (2004–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2008);233(2):289-293.

55. Mee, J. F. Newborn dairy calf management. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* (2008);24(1):1-17.

56. Berchtold M, Zaremba W, Grunert E. Ka'lbkrankheiten. In: Walser K, Bostedt H, editors. *Neugeborenen- und Sa'uglingskunde*. Stuttgart (Germany): Enke; (1990);266–71.

57. Pickel, M., Zaremba, W., & Grunert, E. Comparison of arterial and venous blood gas and acid-base values in prematurely born healthy calves or calves with a late asphyxia. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe A* (1989);36(9):653-663.

58. Gülersoy E, Balıkcı C, Günal İ, Şahan A. Haematological Alterations In Calves With Acute Respiratory Distress Syndrome Due To Aspiration Pneumonia: A Prospective Study. *Archives of Veterinary Medicine* (2023);16.1:69-85.

59. Yurdakök, M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı* (1991);299-370

60. Altuğ, N., Basbuğan, Y. Premature buzağı. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences* (2013);4(1):53-61

61. Lwebuga-Mukasa, J. S. Matrix-driven pneumocyte differentiation. *American Review of Respiratory Disease* (2012).

62. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuvar Distres Sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi*. (2004);4:77-83.

63. Guzelbektes, H., Coskun, A., Ok, M., Aydogdu, U., & Sen, I. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in premature calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2012);26(4):1051-1055.

64. Mayfeldt BK. Der Sa'ure-Basen-Haushalt. In: *Die Blutgasfibel*. 3rd edition. Copenhagen (Denmark): Radiometer (2004);51–82.

65. Deshpande, S. A., & Platt, M. W. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* (1997);76(1):F15-F20.

66. Ok, M., Naseri, A., Ates, M. B., Ider, M., Uney, K., Sevinc, M., ... & Iyigun, S. S. The Usefulness of Serum Brain Damage Biomarkers in Detection and Evaluation of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Calves with Perinatal Asphyxia. *Animals* (2022);12(22):3223.
67. Gülersoy E, Balıkçı C, Şahan A, Günal İ. Assessment of Clinical, Respiratory and Metabolic Parameters in Neonatal Calves in Different Courses of Aspiration Pneumonia. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine* (2023);47.1:1-10.
68. K Knottenbelt, D. C., Holdstock, N., & Madigan, J. E. *Equine Neonatal Medicine and Surgery E-Book: Medicine and Surgery*. Elsevier Health Sciences (2004).
69. Verma, R. P. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstetrical & gynecological survey* (1995);50(7):542–555.
70. Hill, J. R., Roussel, A. J., Cibelli, J. B., Edwards, J. F., Hooper, N. L., Miller, M. W., & Stice, S. L. Clinical and pathologic features of cloned transgenic calves and fetuses (13 case studies). *Theriogenology* (1999);51(8):1451-1465.
71. Toulova, M., Vojtisek, B., & Tomsik, F. Lecithin and sphingomyelin in amniotic fluid in late pregnancy in dairy cows. *Veterinarni Medicina* (1981);26(3):129-134.
72. Uystepuyst, C. H., Coghe, J., Dorts, T. H., Harmegnies, N., Delsemme, M. H., Art, T., & Lekeux, P. Effect of three resuscitation procedures on respiratory and metabolic adaptation to extra uterine life in newborn calves. *The Veterinary Journal* (2002);163(1):30-44.
73. Starcher, B. C. Lung elastin and matrix. *Chest* (2000);117(5):229S-234S
74. Stone, P. J., Lucey, E. C., Snider, G. L., & Franzblau, C. Effect of diet on urinary excretion of desmosine and hydroxylysyl pyridinoline. *American journal of respiratory and critical care medicine* (1994);149(1):174-177.
75. Fukushima, Y., Ohnishi, T., Arita, N., Hayakawa, T., & Sekiguchi, K. Integrin $\alpha 3\beta 1$ -mediated interaction with laminin-5 stimulates adhesion, migration and invasion of malignant glioma cells. *International journal of cancer*, (1998);76(1):63-72.
76. Pierce, R. A., Griffin, G. L., Susan Mudd, M., Moxley, M. A., Longmore, W. J., Sanes, J. R., et al. Expression of laminin $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ chains by alveolar epithelial cells and fibroblasts. *American journal of respiratory cell and molecular biology* (1998);19(2):237-244.

77. Zhao, C. Z., Fang, X. C., Wang, D., & Wang, X. D. Involvement of type II pneumocytes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* (2010);104(10):1391-1395.
78. Naumann, J., Koppe, N., Thome, U. H., Laube, M., & Zink, M. Mechanical properties of the premature lung: From tissue deformation under load to mechanosensitivity of alveolar cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (2022);10:964318.
79. Li, Y., Fu, C., Zhou, X., Xiao, Z., Zhu, X., Jin, M., & Feng, X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatric nephrology* (2012);27:851-860.
80. Mižiková I, Morty RE. The Extracellular Matrix in Bronchopulmonary Dysplasia: Target and Source. *Front Med (Lausanne)* (2015);23-2:91.

7. EKLER

7.1. Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.09.2022-161624

		T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI (HRÜ-HADYEK)	
Oturum No	Karar	Tarih / Saati	Yeri
2022/008	01-21	07.09.2022/ 15.00	ZOOM PROGRAMI ÜZERİNDEN

KARAR 2022/006/17: 05/08/2022 tarih ve 151177 sayılı başvuru dosyası incelendi. İnceleme sonucunda; Yürütücülüğünü Dr.Öğr.Üyesi Erdem GÜLERSOY'un yapacağı "Respiratorik Distresli Prematür Buzoğullarda Arteriyel Kan Gazları, Laktatın ve Dermanın Seviyelerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmada Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 2.maddesi 2.liknesi (b) maddesi gereğince "Deneyel olmayan Klinik Veteriner Hekimliği uygulamaları" içerdiğinden Etik Kurul iznine tâbi olmayıp, Etik Kurul iznine gerek olmadığını;

Oy çokluğu/birliğiyle karar verilmiştir.



Prof. Dr. Hicmettin DURMAZ
Başkan



Prof. Dr. Fikret BOZKAYA
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Sibel TÜREDİ
Başkan V.



Prof. Dr. Fıstık TEMAMOĞULLARI
Üye



Prof. Dr. Sabri YURTSEVEN
Üye



Dr. Öğr. Üyesi M. Cahit KARLAMAN
Üye



Doç. Dr. Arif PARMAKSIZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ö. BOYRAZ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZÜÇER
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim DERMES
Üye



Mustafa Hakkı ÇETİNTAŞ
Sivil Üye

Arş. Gör. Gülşah GÜNGÖREN
Üye



Ahmet Mehmet BALCI
STK-Üye

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

7.2. Orjinallik Raporu ve Beyan Formu

	T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS ORJİNALLİK RAPORU ve BEYAN FORMU	Doküman No : HRU-KYS-FRM-015 Yayın Tarihi : .../.../20... Revizyon No : Revizyon Tarihi : Sayfa No : 1 / 1
ÖĞRENCİNİN		
Öğrenci No	215315001	
Adı / Soyadı	Aysel SINAN	
Anabilim Dalı/Programı	Veteriner İç Hastalıkları Tezli Yüksek Lisans	
Tez Konusu	Respiratörik Distresi Prematüre Buzağlarda Arteriyel Kan Gazları, Laktimin ve Desmozin Seviyelerinin Değerlendirilmesi	

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans Tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 48 sayfalık kısmına ilişkin, 20/11/2023 tarihinde danışmamın tarafından Tameriye adlı imtihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme-ler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 8'dir. Ayrıca Yüksek Lisans Tez çalışmam hiçbir blok kopyalama içermemektedir.

Uygulanan filtreleme-ler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç/dâhil
- 4- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, ve Harran Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tez çalışması Orjinallik Raporu alınması ve kullanılmasında Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir imtihal içermediğini, aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Etik imtihal tespiti halinde, Enstitü yönetim kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

20/11/2023
Hazırlayan Öğrencinin
İmzası

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 20/11/2023

Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY
Danışmanın Unvanı-Adı-Soyadı
(İmzası)



7.3. Özgeçmiş

30.06.1994 yılında Adıyaman`da doğdum. İlköğretim ve ortaöğretimimi Namık Kemal İlkokulunda okudum. Lise eğitimimi ise Besni Şehit Abidin Tanrıkolu Anadolu Lisesi`nde tamamladım. Üniversite lisans eğitimime 2013 yılında Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi`nde başladım. 2018 yılında Veteriner Hekim ünvanıyla mezun oldum. 2019 yılında Şanlıurfa`da pet üzerine hizmet veren Doğa Veteriner Kliniği`nde klinisyen hekim olarak çalışmaya başladım. 2021 yılında Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yüksek lisans programına yerleştim. 2023 yılında yüksek lisansımı bitirerek Uzman Veteriner Hekim ünvanıyla mezun oldum.

Aysel SİNAN

Ocak-2024