

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÖPEKLERDE KARACİĞER - SAFRA KANALI
HASTALIKLARINDA KAN ALT, ALP, BİLİRUBİN
ve SAFRA ASİTLERİ DÜZEYLERİ**

Sevgi NEGİŞ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

2012 – ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Yüksek Lisans **Programı**

Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/05/2012

Prof. Dr. Hilal KARAGÜL
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ
Ankara Üniversitesi
(Raportör)

Prof. Dr. Mehmet ŞAHAL
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Arif KURTDEDE
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Ulvi Reha FİDANCI
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer – Safra Sistemi Fonksiyonları	1
1.2. Safra ve Safra Asitlerinin Yapı ve Fizyolojisi	3
1.3. Karaciğer ve Safra Sistemi Enzimleri	6
1.4. Bilirubin ve Metabolizması	7
1.5. Hepatobiliyar Hastalıkların İncelenmesi	11
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13
2.1. Gereç	13
2.2. Yöntem	14
2.2.1. İstatiksel Yöntem	16
3. BULGULAR	17
4. TARTIŞMA	22
5. SONUÇ	35
ÖZET	37
SUMMARY	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	42
Ek – 1	42
Ek – 2	46
Ek – 3	49
Ek – 4	55
Ek – 5	57
ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormone (Adrenokortikotropik Hormon)
α	: Alfa
ALP	: Alkaline Phosphatase (Alkalın Fosfataz)
ALT	: Alanine Transaminase (Alanin Aminotransferaz)
AO	: Aorta
ASA	: Açlık Safra Asitleri
β	: Beta
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojen), Üre.
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
CVC	: Caudal Vena Cava (Kaudal Vena Kava)
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation (Dissemine İntravasküler Koagülasyon), yaygın damar içi pıhtılaşma.
Dİ	: Damar İçi
GGT	: Gamma-glutamyl Transferase (Gama-glutamil Transferaz)
HA	: Hepatik Arter
HCT	: Hematokrit (Hematocrit)
HGB	: Hemoglobin
HSD	: Hidroksisteroid Dehidrogenaz (Hydroxysteroid Dehydrogenase)
IBD	: Inflammatory Bowel Disease (Yangılı Bağırsak Hastalığı)
K	: Potasyum
μ	: mikro
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin (Eritrositlerdeki hemoglobin miktarı)
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration Eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun yüzde olarak ifadesi.
MCV	: Mean Corpuscular Volume Oksijen taşıyan hücrelerin ortalama büyüklüğü.
Na	: Sodyum
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NBT	: Nitro Blue Tetrazolium (Nitro Tetrazolyum Mavisi)
NCC	: Nucleated Cell Count (Çekirdekli Hücre Sayısı)
nm	: nanometre
NSAID	: Non-steroidal Anti-inflammatory drug (Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar)
P	: Fosfor
PCR	: Polymerase chain reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
pg	: picogram (pikogram)
PLT	: Platelet (Trombosit, kan pulcukları)
PO	: Per os, ağızdan.
PSS	: Portosystemic Shunt (Portosistemik şant)
PV	: Portal Vena.
RBC	: Red Blood Cells (Eritrosit, alyuvarlar)
SH	: Şant.
TB	: Toplam Bilirubin.
TP	: Toplam Protein.
TLI	: Trypsin-like Immunoreactivity (Tripsin benzeri immun reaktivite)
TSA	: Tokluk Safra Asitleri.
WBC	: White Blood Cells (Lökositler, akyuvarlar)

1. GİRİŞ

1.1. Karaciğer - Safra Sistemi Fonksiyonları

Karaciğer, yaşamsal bir organ olup, sindirim sistemi içerisinde yer alır ve vücudun en büyük bezidir (Simpson ve Else, 1991). Sayısız fonksiyonu gerçekleştirebilir. Bunların içerisinde yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması yer alırken, vitamin metabolizması ve depolanması, mineral, glikojen ve trigliserid depolanması, ekstrasmedullar hematopoiezis ve koagülasyon homeostazisi önemli görevlerinden bazılarıdır. Karaciğerin aynı zamanda bağışıklık sisteminde de rolü vardır; safra asitlerini üreterek birçok endojen ve eksojen bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlar (Kahn, 2005). Kısacası yaşam için gerekli olan fonksiyonları gerçekleştirebilir ve metabolik aktivite, üretimin sağlanması, depolama, kalite kontrol ünitesi, yıkım elemanlarının işlenmesi gibi görevleri aynı anda yapabilen bir temel organdır (Simpson ve Else, 1991).

Karaciğer endojen ve eksojen bileşikleri yıkımlarken, safra sistemi ise safra ile birlikte bunların vücuttan atılımını sağlar. Safra; elektrolitler, safra asitleri, bilirubin, kolesterol ve globulinden oluşur. Hepatositler tarafından sentezlenir, safra kanallıkları ile safra kesesine aktararak burada depolanır (Safra kesesi olmayanlar hariç). İlaçlar safra içerisinde uzaklaştırılır, eritrosit döngüsü safra sistemi içerisinde gerçekleşir ve yağlar sadece bağırsakta safranın varlığında sindirilebilir (Önür ve ark., 2001).

Organın çok yüksek bir fonksiyonel kapasitesi vardır. Normal fonksiyonlarını kaybetmeden ve klinik açıdan hastalık tablosu oluşmadan, yüksek oranda doku kaybını tolere edebilir. Bunun en büyük nedeni hepatositlerin olağanüstü bir rejenerasyon yeteneğine sahip olmasıdır. Karaciğerin bu eşsiz yeteneği, yapılan testlerin tekrarının karaciğer patolojisinin belirlenmesinde neden bu kadar önemli olduğunu da açıklamaktadır (Meyer ve Harvey, 1998).

Karaciğerin temel fonksiyonu karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesidir. Pozitif enerji dengesinde fazla glikoz, glikojene çevrilir ve hepatositler içerisinde

depolanır. Bazı durumlarda fazla karbonhidrat yağ asitlerine çevrilebilir. Negatif enerji dengesinde ise depo glikojen, glikoza çevrilir. Buna ek olarak, glikozu sağlayabilmek için glikoneogenezisi gerçekleştirmek gibi önemli bir role de sahiptir (Hall ve ark., 2005).

Protein bileşikleri karaciğerde deaminasyona uğrar. Fazla amino asit yağ asitlerine çevrilebilir. Metabolik yıkım reaksiyonları sonucu oluşan fazla aminler ya da amonyak burada üreye çevrilir ve idrarla vücuttan atılır. (Simpson ve Else, 1991).

Lipitler de aynı zamanda karaciğerde metabolize olurlar. Yağların sindirimi, emilimi, yıkımı, biyosentezi, depolanması, lipitler ve onlarla bağlantılı tüm faktörlerin sentezinde oldukça kompleks ve merkezi bir role sahiptir (Bruss, 1977). Özellikle etçillerde yağ asitlerinin yıkım ürünlerinin idamesi çok önemlidir, çünkü bu türlerde keton cisimciklerinin birikimi tolere edilemez (Simpson ve Else, 1991).

Bir başka önemli karaciğer fonksiyonu ise çeşitli proteinlerin, özellikle albumin ve globülin, sentezidir. Aynı zamanda kanın pıhtılaşmasında rol oynayan (protrombin ve fibrinojen) proteinlerin de yeterli seviyede kalmasını sağlar (Kahn, 2005).

Vitamin sentezi de karaciğerde olur. B vitaminlerinin ve D vitamini aktif metabolitleri burada sentezlenir (Simpson ve Else, 1991).

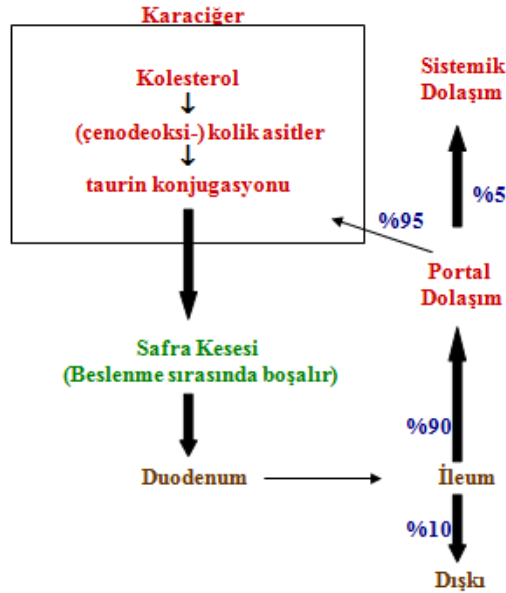
Karaciğer fazla hormonların, ilaçların ve diğer toksik bileşiklerin biyotransformasyonunda hayati bir rol oynar. Karaciğer bu bileşikleri daha az yağda çözünebilir hale dönüştürür ve hücre içerisine girme olasılıklarını azaltır. Hücre yıkıntıları, bakteriler ve onların toksinleri Kupffer hücreleri tarafından dolaşımdan arındırılabilir (Simpson ve Else, 1991).

Karaciğerin retiküloendotelial sistemi immünolojik olarak aktif bazı hücreler içerir. Karaciğer mide-bağırsak kanalından portal kanala taşınan bakteriyel ya da diğer antijenler için bir elek vazifesi görür. Antijenler Kupffer hücrelerince fagosite edilirler ve yıkımlanırlar. Bu sistem doku onarımında da rol oynar (T ve B lenfosit interaksyonu ve hastalık hallerinde sitotoksik aktivite) (Karagül ve ark., 2000).

1.2. Safra ve Safra Asitlerinin Yapı ve Fizyolojisi

Safra; içerisinde su, elektrolit ve safra asitleri, kolesterol, fosfolipitler, bilirubin gibi bir takım organik moleküller bulunduran karmaşık bir sıvıdır (Bowen, 2001). Hepatositler tarafından sentezlenir, safra kanallıkları ile safra kesesine aktararak burada depolanır (Önür ve ark., 2001). Safra kesesi olmayan hayvanlarda (at, karaca, vb.) doğrudan ince bağırsaklara açılır. Tüm türlerde safranın esas olarak iki görevi vardır. Birincisi, içerdiği safra asitleri yağların ve yağda eriyebilen vitaminlerin emilimi ve sindiriminde kritik bir rol oynar. İkinci olarak; tüm atık ürünler, bilirubin de dahil olmak üzere, safra içerisine salgılanması sonucu eliminasyonu sağlanır ve dışkıyla vücuttan atılır (Bowen, 2001).

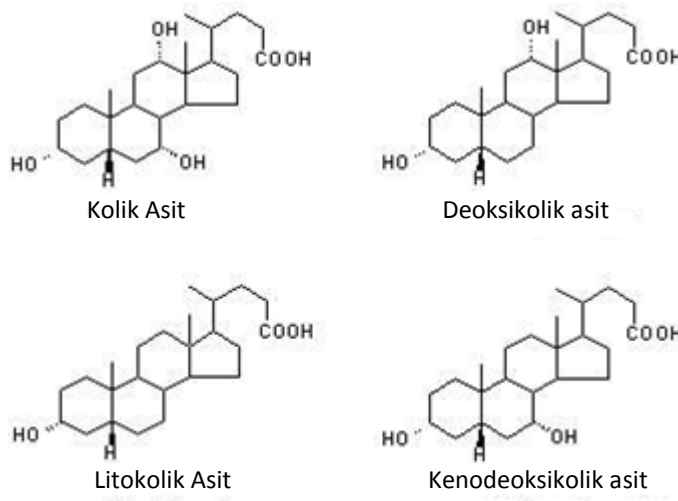
Safranın %60'ını oluşturan safra asitleri, hepatositlerde kolesterolden sentezlenerek burada safra tuzlarına dönüştürülmekte ve safra yollarıyla duodenuma geçmektedir. Bağırsaklarda bakteriler aracılığıyla tekrar safra asitlerine çevrilmekte ve portal vena aracılığıyla %95'inden fazlası karaciğere geri dönmektedir. Buna safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı (Şekil 1.1) denir (Önür ve ark., 2001).



Şekil 1.1. Etçillerde Safra Asitlerinin Enterohepatik Dolaşımı

Erişim: <http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/bileacid.htm>

Köpekler de dahil olmak üzere diğer birçok sağlıklı memelide üretilen safra asitleri (Şekil 1.2); kolik asit (3 α , 7 α , 12 α -trihidroksi), deoksikolik asit (3 α , 12 α -dihidroksi), kenodeoksikolik asit (3 α , 7 α -dihidroksi) ve litokolik (3 α -hidroksi) asittir (Hofmann ve Hagey, 2008).

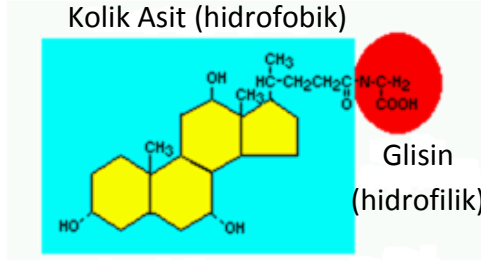


Şekil 1.2. Köpeklerde bulunan safra asitleri

Erişim: <http://cms.uni-konstanz.de/schink/philipp-lab/cell-cell-interaction/bile-acids/>

Safra asitleri, hem kolesterolün metabolik bir ürünü olarak, hem de safra içindeki çözünürlüğünü artırarak kolesterol atılımını sağlar (Önür ve ark., 2001). Ayrıca fosfolipitlerle karma miseller meydana getirerek oluşturdukları emülsiyonla, bağırsakta yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emilimine yardımcı olurlar (Hofmann ve Hagey, 2008).

Safra asitlerinin bu becerileri amfipatik (Şekil 1.3) özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Hem hidrofilik (α -yüzü), hem de hidrofobik (β -yüzü) yapıya sahip moleküllere amfipatik molekül denir. Hidroksil grupları α -yüzüne doğru yönelmiştir ve karboksil yan zinciri hidrofilik özellik kazandırır. Hidrofobik metil grupları ise β -yüzüne yönelim gösterir (Monte ve ark., 2009).



Şekil 1.3. Glikokolik Asit (Amfipatik)

Erişim: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver/bile.html>

Kolesterol, hepatosit içerisinde primer safra asitlerine (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) indirgenir. Primer safra asitleri ise genellikle glisin ya da taurin (ancak bazen sülfat ya da glikonat) ile konjuge olurlar (Stockham ve Scott, 2008). Safra asidinin karboksil grubu ile eklenen amino asidin amino grubu arasında bir amid bağı oluşur. Oluşan yapılar safra tuzları olarak adlandırılırlar. Bu safra tuzları vagal aktivite ve kolesistokininlerin etkisine kadar salgılanmadan safra kesesinde depolanır (Önür ve ark., 2001). Yemek yeme, bu uyarımları sağlayarak safra kesesinin kasılmasına ve safranin duodenuma akışına neden olur (Schlesinger ve Rubin, 1993). Bağırsakta bu safra tuzlarının üç farklı akıbeti vardır: (1) bağırsak mukozasından emilerek portal dolaşıma katılırlar, (2) bağırsaktaki bakterilerce primer safra asitlerine yeniden çevrilir ve bu şekilde portal dolaşıma katılırlar ya da, (3) sekonder safra asitlerine (deoksikolik asit veya litokolik asit) çevrilerek ya dışkıyla dışarı atılır ya da bağırsaklardan emilerek portal dolaşıma geçerler. Hepatositler portal dolaşımla karaciğere gelen primer, sekonder safra asitleri ve safra tuzlarını kandan alırlar. Primer ve sekonder safra asitleri konjuge edilerek, enterohepatik dolaşımı tamamlamak üzere safra sistemine aktarılırlar (Stockham ve Scott, 2008).

Son zamanlarda, safra asitleri sinyal molekülleri ve hormonlar olarak da kabul edilmiştir (Alnouti, 2008). Safra asitlerinin apoptozis, proliferasyon (Jones ve ark., 1997; Sodeman ve ark., 2000), karaciğer rejenerasyonu (Monte ve ark., 2002), kolesterol, trigliserit, enerji (Watanabe ve ark., 2006), glikoz (Claudel ve ark., 2005)

homeostazisinde önemli rol oynayan çeşitli genlerin dışavurumunda yer aldıkları gösterilmiştir (Staudinger ve Lichti, 2008). Buna ek olarak, safra asitleri bebeklerde hepatobiliar hastalıklar için biyolojik belirteç olarak da kullanılabilir (Mills ve ark., 1998; Mushtaq ve ark., 1999).

1.3. Karaciğer ve Safra Sistemi Enzimleri

Serumda etkinlikleri ölçülen ALT, AST, ALP ve GGT karaciğer ve safra sisteminin enzimleri olarak bilinir (Karagül ve ark., 2000).

Çizelge 1.1. Karaciğer Enzimleri (Rosenfald ve Dial, 2010; Hall ve ark., 2005; Willard ve Tvedten, 2004)

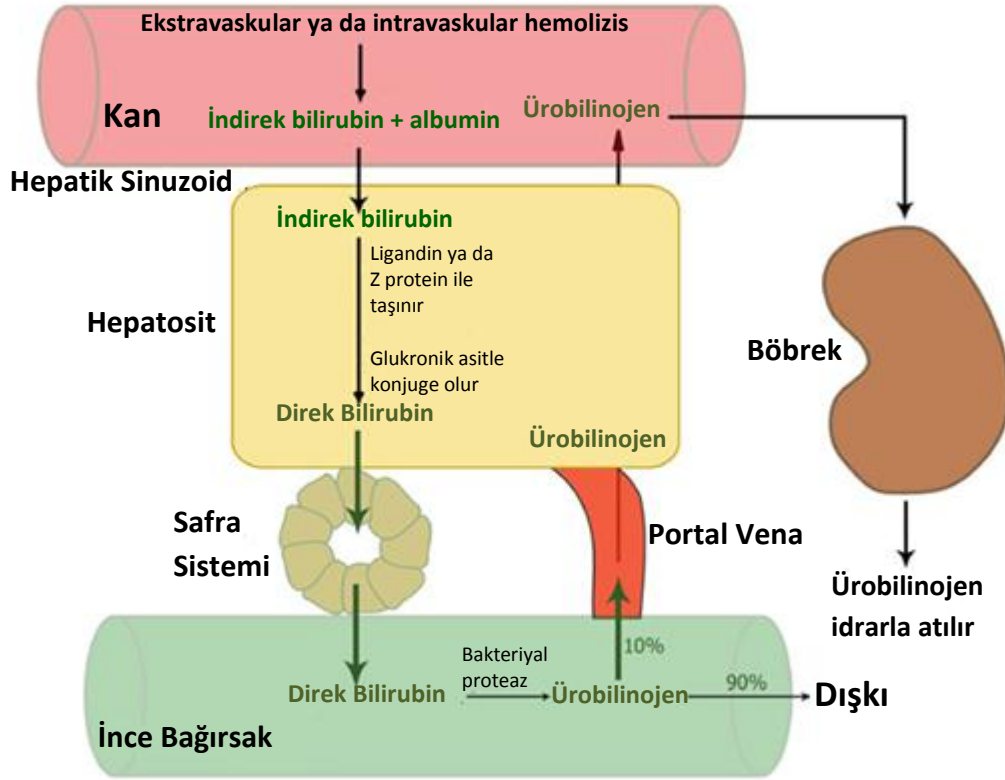
Enzim	Genel
Alanin aminotransferaz (ALT)	• Hepatosellüler enzim; serumdaki artışı hücreden dışarı sızdığını gösterir. • Akut/orta derecede yıkımı gösterebilir (kedi, köpek). • Sadece sitoplazmada bulunur, bu nedenle kolaylıkla hücreden sızabilir. • Karaciğere spesifiktir. • Rejenerasyon sırasında yüksek seviyede kalır, bu nedenle hızlıca normal seviyesine dönmesi ciddi sirozisi gösterebilir. • Düşük seviyeleri önemsizdir. • Yükselişi hastalığa karışan hepatositlerin miktarı ile kısmen bağdaştırılabilir. • Kandaki artışı hepatositlerde oluşan zararın ciddiyeti hakkında ya da hastalığın hangi seviyede olduğuna dair bir ipucu vermez.
Aspartat aminotransferaz (AST)	• Hepatosellüler enzim; serumdaki artışı hücreden dışarı sızdığını gösterir. • Bir çok türde akut/orta derecede yıkımı gösterebilir (ancak karaciğere pek spesifik değildir). • Hem sitoplazma hem de mitokondriyumda bulunur; ALT'ye oranla daha geç sızar ve daha şiddetli bir yıkımın olması gerekir. • Aynı zamanda kalp, iskelet kası, böbrek ve beyinde de bulunur. Kaynağını anlayabilmek için kas ve diğer karaciğer enzimleri ile karşılaştırılmalıdır. • Rejenerasyon sırasında yüksek seviyede kalır, bu nedenle hızlıca normal seviyesine dönmesi ciddi sirozisi gösterebilir. • Düşük seviyeleri önemsizdir.

Çizelge 1.2. Safra sistemi enzimleri (Rosenfald ve Dial, 2010; Hall ve ark., 2005; Willard ve Tvedten, 2004)

Enzim	Genel
Alkalın fosfataz (ALP)	• Safra sisteminin indüklediği enzimdir. • İlaç (sadece köpeklerde) ve kolestaz nedeniyle artabilir. • Karaciğere spesifik değildir; izoenzimleri kemik, ince bağırsak ve mide dahil olmak üzere diğer organlarda bulunur. Mide izoenzimlerinin yarı ömrü oldukça kısadır, bu nedenle önemli değildir. Genç köpeklerde ise kemik izoenzimleri 3-6 kat artmış durumdadır. İzoenzimleri kan testlerinde ayırmak genellikle fayda etmez. • Tedaviden haftalar sonra bile seviyesi yüksek kalır.
Gama-glutamil Transferaz (ya da transpeptidaz) (GGT)	• Safra kanalı epitelyumundan indüklenir. • Çoğunlukla safra kanalının zararından gelir. • Kolestazisde artış gösterir, ilaçlardan ALP kadar etkilenmez.

1.4. Bilirubin ve Metabolizması

Bilirubin, hemoglobin ve diğer hemoproteinlerin “hem” fonksiyonel grubunun yıkım yan ürünüdür. Yapısının hidrofobik olması nedeniyle bilirubin suda çözünmez ve safra salınımı için karaciğerde glukuronidasyon işlemine tabi tutulması gereklidir. Normal şartlarda plazma bilirubini genellikle konjuge değildir (indirek) ve dolaşımda albümine sıkıca bağlı bir şekilde bulunur (Wang ve ark., 2006). Hepatosit içerisine alındığında, glukuronik asitle konjuge olarak (Şekil 1.4), suda çözünen şekli glukuronide çevrilir, bu aynı zamanda direk (konjuge) bilirubin olarak da adlandırılır. Direk bilirubin safraya salgılanır, safra kesesinde safra tuzları, kolesterol, bikarbonat ve kimyasal atıklarla beraber depolanır ve duodenuma salgılanır (Simpson ve Else, 1991).

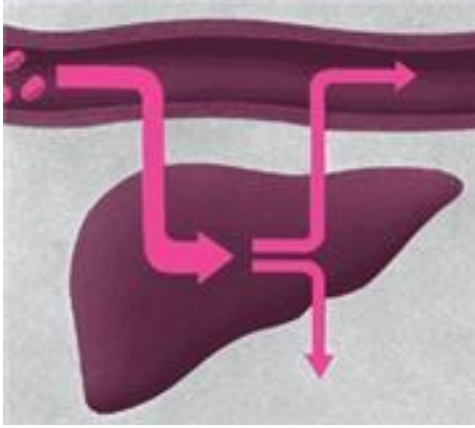


Şekil 1.4. Bilirubin metabolizması ve Bağırsak - Karaciğer Döngüsü

Erişim; <http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/tbili.htm>

İnce bağırsakta direk bilirubinin çoğu enzimatik yollarla önce ürobilinojene ve daha sonra bakterilerce ürobiline çevrilir. Ürobilinojenin yaklaşık %10'u karaciğer tarafından geri emilerek tekrar safraya katılır (enterohepatik dolaşım). Ürobilinojenin bir kısmı kan yoluyla idrara taşınır. Düşük seviyedeki direk bilirubin normalde köpeklerde idrarla atılırken, kedilerde bu durum gerçekleşmez (Dunlop ve Malbert, 2004).

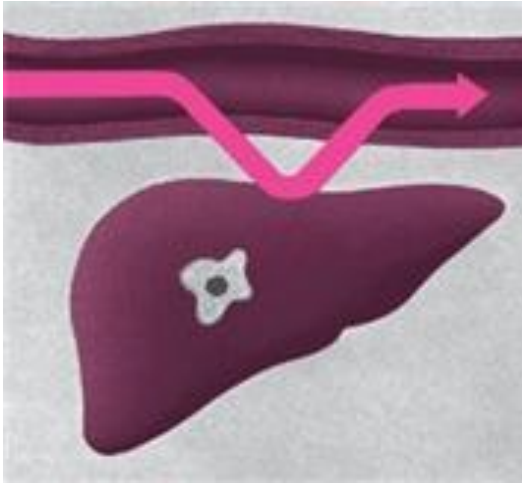
Normal bilirubin atılımındaki bozukluklar genellikle dolaşımda aşırı bilirubin seviyelerine neden olur (hiperbilirubinemi) ve bu sarılık olarak gözlemlenir. Sarılığın 3 tipi vardır; Prehepatik (hemolitik), Hepatik ve Posthepatik (obstrüktif) (Simpson ve Else, 1991).



Şekil 1.5. Prehepatik Sarılık.

Erişim: <http://www.rightdiagnosis.com/j/jaundice/book-diseases-8a.htm>.

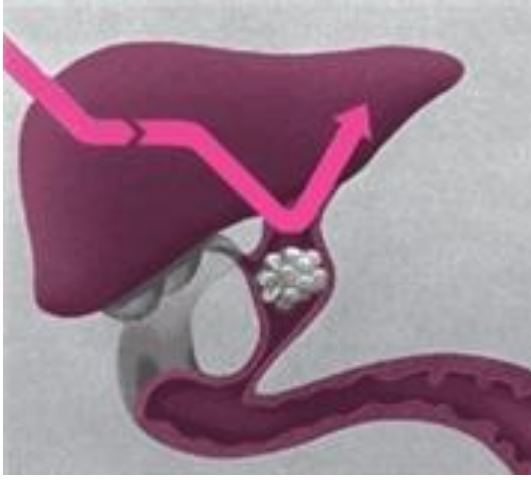
Prehepatik sarılıkta (Şekil 1.5), eritrositler, karaciğerin bilirubini konjuge etme süresinden daha hızlı bir şekilde parçalanır (Springhouse, 2006). Hemolitik durumlarda; hasta kaçınılmaz olarak anemiktir. Anemi genellikle rejeneratif olup hipokromik değildir. Plazma bilirubin düzeyi sadece düşük ya da orta derecede artış gösterir. Karaciğer enzimleri normaldir. (Bakır zehirlenmesi hariç.) (Kerr, 2002).



Şekil 1.6. Hepatik Sarılık.

Erişim: <http://www.rightdiagnosis.com/j/jaundice/book-diseases-8a.htm>.

Hepatik sarılık (Şekil 1.6); karaciğerin bilirubini konjuge edememesi ya da bilirubini dışarı atamaması sonucu oluşur ve bu durum kanda konjuge ve konjuge olmayan bilirubin seviyesinin artmasıyla sonuçlanır. Bu durum hepatitis, sirozis, metastazik kanser gibi hastalıklarda görülür (Springhouse, 2006). Karaciğer parenkimal enzimleri (ALT, AST, türe de bağlı olarak) ve ALP paralel olarak artış gösterir. (Kerr, 2002).



Şekil 1.7. Posthepatik Sarılık

Erişim: <http://www.rightdiagnosis.com/j/jaundice/book-diseases-8a.htm>.

Posthepatik sarılıkta (Şekil 1.7); bilirubin normal düzeyde oluşur fakat yangı, nedbe dokusu, tümör ya da safra taşları safranın bağırsağa akışını engeller (Springhouse, 2006). Safra yolları tıkanıklıklarında; ekstra-hepatik tıkanmalar sırasında parenşimal enzimler ya normaldir ya da çok hafif bir şekilde artış gösterir, ancak bunun yanı sıra ALP aktivitesi aşırı bir şekilde artar (Kahn, 2005). İntra-hepatik tıkanmaların olduğu yerde sonuçlar genellikle hepatik hastalıkları yansıtabilir ve parenşimal enzimler de bu durumda kısmen yüksek olabilir (Kerr, 2002).

1.5. Hepatobiliar Hastalıkların İncelenmesi

Karaciğer fonksiyonlarının karmaşıklığı, birbirlerine olan bağılılıkları ve aynı zamanda farklı derecedeki hasarlara farklı oranda dayanıklılık göstermesi karaciğer-safra sistemi (hepatobiliar) hastalıklarının klinik tanısını zorlaştırmaktadır (Simpson ve Else, 1991). Şu da bilinmelidir ki; karaciğer hem yapısal hem de fonksiyonel olarak pankreas ve ince bağırsaklara çok büyük bir yakınlık gösterir. Bu nedenle bu organlardan birinin rahatsızlığı diğerlerini de etkiler.

Bu tanı problemleri genellikle aşağıda bahsedilen nedenlerden kaynaklanmaktadır.

Erken karaciğer fonksiyon bozukluklarının spesifik bulgularını saptamak zordur ve bu demektir ki; genellikle şüpheli hayvan ilk kez klinik muayene için geldiğinde, hastalığı zaten ciddi bir boyuta ulaşmıştır (Hall ve ark., 2005).

Hepatobiliar hastalıklar çoğu zaman zorlu bir ayırıcı tanı ortaya koymaktadır. Bunun sebebi; karaciğer yıkımı nedeninin primer ya da sekonder olabileceğidir ve bunun sonucu olarak da klinik tablolar her zaman karaciğer hastalığını işaret etmiyor olabilir (Hall ve ark, 2005).

Bu sebepler anatomik ve fonksiyonel ilişkilere bölünebilir. Karaciğer bileşenlerinden birinde oluşabilecek metabolik rahatsızlık ya da yıkım, karaciğerin kompleks ve birbirine bağlı yapısından dolayı, genellikle diğer bileşenleri de etkileyecektir. Hepatopatinin sekonder olup olmadığını belirlemek de önemlidir, o zaman gerekli olmayan bazı hepatik muayenelerden (biyopsi) kaçınılır, böylece gerçek problemin tanısı ve tedavisi için gerekli olan zaman ve para boşa harcanmamış olunur (Hall ve ark., 2005).

Hepatobiliar hastalıkların klinik bulguları genellikle spesifik değildir. Hasta bir çok farklı şikayetten kliniğe gelebilir, bunların içerisinde sinirsel bulgular olmakla birlikte, poliüri, polidipsi, kusma, sarılık, letarji ve asites olabilir. Çoğunlukla serum biyokimyası istenmediği sürece karaciğerden şüphelenilmez (Schlesinger ve Rubin, 1993). Klinisyenlerin birçoğu karaciğerle ilgili fonksiyon değerlendirmesi yapmak istediklerinde, yukarıda bahsettiğimiz karaciğer enzimleri ve bilirubin gibi değerleri

tercih etmektedirler. Fakat karaciğer enzimlerinin özgüllüğünün ve bilirubinin hassaslığının az olması göz önünde bulundurulduğunda daha kapsamlı testlerin yapılması gereklidir. İşte bu noktada eğer hekim normal enzim değerlerinden dolayı problemin karaciğerle bağlantılı olup olmadığı konusunda emin değilse, serum safra asitleri değerinin böyle durumlar için mükemmel bir test olabileceği kanısındayız. Test özellikle gizli seyreden hepatobiliar rahatsızlıkları tespit edebilir (sirozis ve portosistemik şant gibi). Bunun tersi olarak, serum safra asitleri değeri, yüksek karaciğer enzimlerinin karaciğer fonksiyonu ile bağlantılı olup olmadığını da belirlemeye yardımcı olabilir. Eğer serum safra asitleri anormal ise biyopsi yapılması gereklidir. Eğer değerler normalse, rahatsızlığın önemli bir fonksiyonel karaciğer hastalığı olma olasılığı oldukça düşüktür (Schlesinger ve Rubin, 1993).

Nitekim son on yılı aşkın bir süredir, hepatologların da safra asitlerine olan ilgisi açık bir şekilde artmıştır. Sebebi ise bu asidik streoidlerin, birçok farklı fizyolojik süreçte işlevleri olduğunun keşfedilmesidir ki bu durum karaciğer ve bağırsak patolojisi açısından önemli çıkarımlar elde etmemizi sağlamaktadır (Monte ve ark., 2009).

Bu çalışmanın amacı; genellikle tanısı zorlu olabilecek karaciğer - safra sistemi hastalıklarının bulunmasında safra asitlerinin tanıya/ayırıcı tanıya ne kadar yardımcı olabileceğini, hem maddi, hem de zaman açısından klinisyenlere neler kazandırabileceğini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

İstanbul’da özel bir veteriner polikliniğine gelen ve klinik olarak hasta (karaciğer ve safra sisteminden rahatsız veya şüpheli) ve sağlıklı (rutin aşılama ve kontrole gelen müşteriler) köpek 10’ar adet köpek çalışmanın materyalini oluşturmuştur. Hasta hayvanlara ait bireysel özellikler (ırk, cinsiyet ve yaş) Çizelge 2.1’de, klinik olarak sağlıklı görünen hayvanlara (kontrol) ait bireysel özellikler Çizelge 2.2’de verilmiştir. Hayvanlarda belli bir yaş, ırk veya cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Hayvanların bacak venalarından usulüne uygun olarak alınan kan örneklerinden serumlar çıkarılmış ve biyokimyasal ve hematolojik analizlere tabi tutulmuştur. Hastalarda ayrıca, idrar analizleri de gerçekleştirilmiştir. Hayvanlarda genel olarak ele alınan ve değerlendirilen veriler Çizelge 2.3’de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. Klinik olarak hasta görünen hayvanlara ait bireysel özellikler

	Tür	İrk	Cinsiyet	Yaş
Olgu 1	Köpek	Teriyer Melezi	Dişi (Kısır)	13
Olgu 2	Köpek	Melez	Erkek	7
Olgu 3	Köpek	West Highland Beyaz Teriyer	Dişi (Kısır)	6
Olgu 4	Köpek	Doberman Pinscher	Erkek	6
Olgu 5	Köpek	Alman Çoban Köpeği	Dişi	6 aylık
Olgu 6	Köpek	Teriyer Melezi	Dişi (Kısır)	15
Olgu 7	Köpek	Cocker Spaniel	Dişi (Kısır)	11
Olgu 8	Köpek	Dachshund	Erkek	11
Olgu 9	Köpek	Cocker Spaniel	Erkek (Kısır)	8
Olgu 10	Köpek	Labrador Retriever	Erkek (Kısır)	6

2.2. Yöntem

Laboratuvar analizleri ve histopatolojik muayeneler İstanbul’da özel bir laboratuvar olan Vetlab Veteriner Hekim Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Tüm hayvanlarda ALT, ALP, bilirubin ve safra asitlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Buna ek olarak diğer laboratuvar analizleri, ultrason ve histopatolojik muayeneler tanıya tam olarak varabilmek amacı ile yapılmıştır. Bazı ultrason ve röntgen görüntüleri farklı bir klinikte gerçekleştirildiğinden dolayı kullanılamamış, verilen rapor sonucu bulgularda belirtilmiştir.

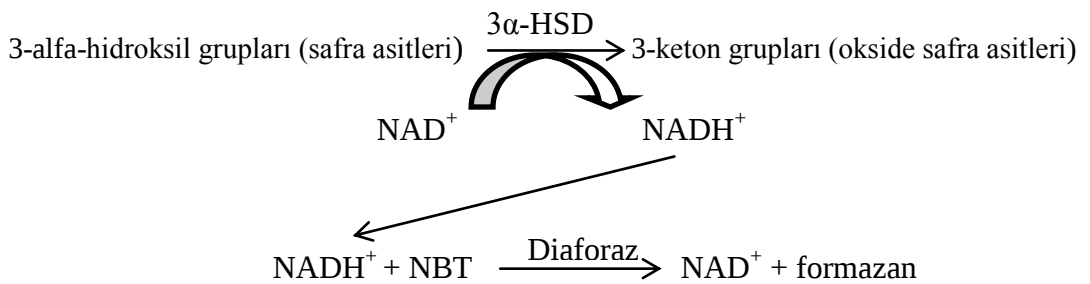
Çizelge 2.2. Klinik olarak sağlıklı görünen (kontrol) hayvanlara ait bireysel özellikler

	Tür	İrk	Cinsiyet	Yaş
Kontrol 1	Köpek	Golden Retriever	Dişi	1
Kontrol 2	Köpek	Melez	Erkek (Kısır)	4
Kontrol 3	Köpek	Boxer	Dişi	6
Kontrol 4	Köpek	Chiwawa	Dişi	5
Kontrol 5	Köpek	Labrador Retriever	Erkek	3
Kontrol 6	Köpek	Melez	Erkek	2
Kontrol 7	Köpek	Alman Çoban Köpeği	Dişi (Kısır)	9
Kontrol 8	Köpek	Rottweiler	Erkek	5
Kontrol 9	Köpek	Golden Retriever	Erkek	2
Kontrol 10	Köpek	Rottweiler	Erkek	3

Çizelge 2.3. Hayvanlarda Değerlendirilen Veriler

Veri Kategorileri	Toplanan Veriler
Genel özellikler ve hikaye	Yaş, cinsiyet, ırk, klinik bulgular, süresi ve medikal geçmiş.
Biyokimyasal veriler	ALT, AST, ALP, GGT, toplam protein, BUN, kreatinin, albümin, globülin, glikoz, Na, K, Cl, Ca, P, Amilaz, Lipaz, Bikarbonat, kolesterol, amonyak, toplam bilirubin, açlık ve tokluk safra asitleri.
Hematolojik veriler	Tam kan sayımı (hemogram), lökosit formülü.
Diğer laboratuvar verileri	İdrar analizi, abdominal sıvı analizi.
Ultrason Bulguları	Karaciğer boyutu, dış yüzeyi, yapısı, ekodansitesi, portosistemik şant varlığı, safra kesesi değişiklikleri.
Tedavi	İlaç tedavisi; süresi ve tipi.
Takip	Tedavi sonrası sonuç (tamamen iyileşme, ölüm)

Karaciğer enzimlerinden serum ALT ve ALP aktiviteleri ve toplam bilirubin değerleri otoanalizör kullanılarak ölçülmüştür. 12 saatlik açlık ve 2 saatlik bir tokluk (yağ oranı yüksek konserve mama ile beslendikten sonra) durumunda alınan kan örneklerinden incelenecek olan serum safra asitleri ise 3-alfa-hidroksil safra asitlerinin miktarını belirleyen enzimatik yöntemle ölçülmüştür. 3-alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz (3α -HSD) enzimi ile safra asitlerindeki 3-alfa-hidroksil grupları oksidasyon reaksiyonu ile 3-keton gruplarına çevrilirken aynı anda Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ko-enzimi, $NADH^+$ 'a indirgenir. Elde edilen $NADH^+$ sonrasında nitrotetrazolyum mavisi (NBT) ile reaksiyona sokulur ve diaforaz enzimi ile formazan boya meydana gelir. Bu boyanın oluşumu 540 nanometre dalga boyunda monitörle izlenip ölçümü yapılarak miktarları elde edilmiştir.

**Şekil 2.1.** Safra asitlerinin ölçüldüğü enzimatik yöntemin çalışma prensibi

2.2.1. İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için SPSS 14.1 istatistik paket programından yararlanılmıştır. İstatistiksel analize geçilmeden önce verilerin dağılımını incelemek ve parametrik test varsayımlarını kontrol etmek için Shapiro Wilks ve Levene Testi yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında elde edilen RBC, HCT, MCV, HGB, MCH, MCHC, PLT, WBC, TP, BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, glikoz, Na, K, Ca, P, amilaz, lipaz, kolesterol, TB, ASA, TSA değerleri bakımından farklılığın önemi, parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için student t-testi ile, parametrik test varsayımlarını sağlayamayan değişkenler için ise Mann Whitney- U testi uygulanmıştır (Çizelge 3.3). Sonuçlar minimum %5 hata payı ile değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Klinik olarak karaciğer - safra sisteminden hastalıklı görünen hayvanlara ait klinik bulgular ve derecelendirmeleri Çizelge 3.1’de; bu klinik bulguların olgular arasındaki dağılım yüzdesi; Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel analiz sonucu Çizelge 3.3’de sunulmuştur.

Safra asitleri, ALT, ALP ve toplam bilirubin seviyelerinin hastalıklara göre karşılaştırılması ise Çizelge 3.4’de gösterilmiştir.

Sağlıklı köpeklerde bireysel hemogram ve biyokimyasal analiz sonuçları referans değerler arasında bulunmuştur (Ek 4).

Özellikle tez çalışmasının esasını teşkil eden açlık ve tokluk safra asit düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla 4,3 $\mu\text{mol/L}$ ve 11,7 $\mu\text{mol/L}$; ALT ve ALP enzim aktiviteleri sırasıyla 54 ve 88,1 U/L, toplam bilirubin ortalama değeri ise 0,33 mg/dL olarak hesaplanmıştır.

Hasta köpeklerde ise bu parametrelere ait bireysel değerler kontrol ve referans değerlerden oldukça yüksek bulunmuştur (Ek 1). Hemogram bulgularında da kontrol ve referans değerlerine göre önemli artışlar saptanmıştır (Ek 1).

Olgulara ait bireysel hemogram, lökosit formülü, rutin biyokimya analizi, idrar ve abdominal sıvı analiz sonuçları Ek 1’de; ultrason, röntgen ve histopatolojik inceleme sonuçları Ek 2’de; hayvanların bireysel hikayesi, klinik incelemesi, tanı ve sağaltım aşamaları Ek 3’de ve klinik olarak sağlıklı görünen (Kontrol) hayvanların bireysel hematolojik ve biyokimyasal analiz sonuçları Ek 4’de sunulmuştur.

Ayrıca; Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 16.12.2009 gün ve 2009-52-263 nolu Kararı Ek 5’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Olgularda görülen klinik bulgular ve derecelendirmeleri

	İştahsızlık	Uyuşukluk (Letarji)	Kusma	Kilo kaybı	Sarılık	Ateş	Asites	Abdominal ağrı	Dehidrasyon	Deri lezyonu	Sinirsel Bulgular	Polidipsi Poliüri	Dispne
Olgu 1	++	++	+		+++								
Olgu 2	+	+		+			+		+				
Olgu 3	+		+					+					+
Olgu 4	+	++	+	+	++	++			++	+			
Olgu 5		+									+		
Olgu 6	++	++	+		+++	++			++				+
Olgu 7						+				+		+	+
Olgu 8	++	+	+			+	+	+	++				
Olgu 9		++	+			+		+	++				
Olgu 10	+	+	+			+							

(İştahsızlık; +: yenilen miktarda azalma, ++: hiçbir şey yememe. **Letarji**; +: hareketlilikte azalma, ++: devamlı uyuma hali. **Kusma**; +: mevcut. **Kilo kaybı**; +: mevcut. **Sarılık**; ++: gözler ve deride, +++: gözler, deri ve mukozalarda. **Ateş**; +: 38,5-39°C, ++: 39-40°C. **Asites**; +: mevcut. **Abdominal ağrı**; +: mevcut. **Dehidrasyon**; +: orta düzeyde, ++: oldukça. **Deri lezyonu**; +: mevcut. **Sinirsel bulgular**; +: mevcut. **Polidipsi-poliüri**; +: mevcut. **Dispne**; +: mevcut.)

Çizelge 3.2. Muayenelerde saptanan klinik bulguların olgular arasındaki dağılımı

Klinik Bulgular	Olgular arasındaki görülme yüzdesi
İştahsızlık	%70
Uyuşukluk (Letarji)	%80
Kusma	%70
Kilo kaybı	%20
Sarılık	%30
Ateş	%60
Asites	%20
Abdominal ağrı	%30
Dehidrasyon	%50
Deri lezyonu	%20
Sinirsel Bulgular	%10
Polidipsi Poliüri	%10
Dispne	%30

Hastalarda genel olarak rastlanan klinik bulgular (% 50 ve üzeri) uyuşukluk, iştahsızlık, kusma, ateş ve dehidrasyon şeklinde gözlenmiştir (Çizelge 3.1 ve 3.2).

Çizelge 3.3. Hasta ve Kontrol gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel analizi

	Grup				P
	Hasta		Kontrol		
	Aritmetik Ortalama ($\bar{x}$)	Standart Hata	Aritmetik Ortalama ($\bar{x}$)	Standart Hata	
RBC	6,41	0,27	6,63	0,20	0,510
HCT	42,63	3,19	43,04	2,14	0,915
MCV	67,4	2,0	67,6	1,1	0,912
HGB	14,31	0,85	15,94	0,48	0,103
MCH	21,7	0,5	21,4	0,4	0,637
MCHC	33,01	0,69	33,10	0,50	0,917
PLT	308,67	31,43	337,10	29,44	0,518
WBC	21,18	3,06	11,15	0,73	0,004
TP	6,53	0,46	6,64	0,19	0,808
BUN	23,89	10,33	18,20	1,74	0,601
KREATİNİN	1,81	0,93	0,90	0,06	0,356
ALT	460,22	141,64	54,00	6,78	0,021
AST	85,33	11,70	34,30	2,68	0,043
ALP	1174,78	545,46	88,10	9,79	0,005
GLİKOZ	92,89	6,95	102,30	5,20	0,287
Na	145,22	2,62	149,60	0,70	0,141
K	3,87	0,22	4,36	0,14	0,074
Ca	9,75	0,53	10,34	0,18	0,324
P	5,94	1,58	5,00	0,29	0,525
AMİLAZ	880,40	112,66	675,50	71,52	0,094
LİPAZ	1795,00	1089,03	264,90	40,59	0,028
KOLESTEROL	418,22	156,23	210,10	12,47	0,220
TOPLAM BİLİRUBİN (TB)	3,46	0,99	0,33	0,06	0,013
AÇLIK SAFRA ASİTLERİ (ASA)	79,11	12,49	4,30	0,67	0,000
TOKLUK SAFRA ASİTLERİ (TSA)	101,67	14,87	11,70	1,02	0,000

Karaciğer - safra yolu hastalıklarında kan lökositlerinde önemli bir artış olduğu ($p<0.01$) ve artışın sağlıklı hayvanlardakinden yaklaşık iki kat olduğu hesaplanmıştır (Çizelge 3.3).

Rutin Biyokimyasal analizlerden ALT, AST, ALP, lipaz ve toplam bilirubin ortalama değerlerinin hasta köpeklerde kontrollere göre istatistik açıdan önemli artışlar sergilediği saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmanın esasını teşkil eden açlık ve tokluk serum safra asitleri ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre istatistik düzeyde anlamlı artışlar ($p<0.001$) gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 3.3). Bu artışlar tüm hepato-biliar hastalıklarda (9/10) gözlenmiştir (Çizelge 3.4). Açlık serum safra asitlerindeki artışın kontrol değerlerden yaklaşık 18 kat olduğu; tokluk safra asit değerlerinin ise kontrol değerlerden yaklaşık 9 kat artış gösterdiği saptanmıştır. Buna karşılık, hepato-biliar hastalıklarda tokluk serum safra asitleri ortalama değeri açlık ortalama değerden daha yüksek hesaplanmıştır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.4. Safra asitleri, ALT, ALP ve toplam bilirubin seviyelerinin hastalıklara göre karşılaştırılması

	Hastalık	Açlık Safra Asitleri (0-9)	Tokluk Safra Asitleri (0-25)	ALT (4-91)	ALP (10-150)	TB (0,0-0,9)
Olgu 1	Kolestazis	150 (+++)	135 (++)	1254 (+++)	4642 (++++)	8,8 (++++)
Olgu 2	Sirozis	75 (++)	80 (++)	29	140	0,6
Olgu 3	Akut pankreatitis nedenli kolestazis	82 (++)	76 (++)	240 (+)	534 (+)	1,4 (+)
Olgu 4	Leptospirozis	56 (++)	62 (++)	120 (+)	161 (+)	4,3 (++)
Olgu 5	PSS (Portosistemik Şant)	78 (++)	189 (+++)	181 (+)	261 (+)	0,7
Olgu 6	Kolestazis	82 (++)	114 (+++)	786 (++)	3257 (+++)	6,7 (+++)
Olgu 7	Hiperadrenokortikoizm	3	14	105 (+)	2090 (+++)	0,5
Olgu 8	Biliar Peritonitis	115 (+++)	128 (+++)	159 (+)	457 (+)	3,4 (++)
Olgu 9	Akut pankreatitis nedenli kolestazis	57 (++)	58 (++)	478 (+)	1035 (++)	4,7 (++)
Olgu 10	NSAID nedenli karaciğer zehirlenmesi	17 (+)	43 (+)	895 (++)	108	0,5

(Safra Asitleri; + <50, ++: 50-100, +++ >100. ALT; + <500, ++: 500-1000, +++ >1000. ALP; + <500, ++: 1000-2000, +++: 2000-3500, ++++ >3500. TB; + <3, ++: 3-5, +++: 5-7, ++++ >7.)

4. TARTIŞMA

Hepatobiliar hastalıklar için muayene edilen hayvanlar, ortaya atılan sorulara ve vakanın sunumuna göre mevcut iki gruptan birinde kendilerine yer bulurlar: (1) Klinik bulgular gösteren hayvanlar; Karaciğer-safra sistemi ile ilgili, (2) Rutin biyokimyasal analizlerde anormal karaciğer test sonuçları ortaya çıkan ancak karaciğer ilişkili klinik bulgu göstermeyen hayvanlar. Bu durumda test sonuçları önemli midir, karaciğer sorunu primer mi, sekonder mi, daha ileri testler istenmeli mi gibi sorulara yanıt aramak gerekir.

Bu muayeneler sırasında, mümkün olduğunca erken bir şekilde cevaplanması gereken asıl önemli soru; hepatopatinin primer mi olduğu, yoksa başka bir organda gelişen bir hastalık sonucunda mı (sekonder) meydana geldiğidir. Sekonder hepatopatiler genellikle klinik olarak çok belirgin değildir ve altındaki sebep tedavi edildiğinde sorun da çözülmüş olur. Ancak bazı olgularda sekonder hepatopati, sekonder kronik bir uyarımın sonucu olarak daha karmaşık bir “primer” probleme dönüşebilir. Örnek olarak köpeklerdeki kronik kardiyak sirozis verilebilir ki bu vakalarda sirozis bazen, sağ taraflı kalp yetmezliğindeki kronik pasif konjesyon sonrasında oluşabilir (Hall ve ark., 2005).

Hepatobiliar hastalıklarda klinik bulgular genellikle ayırıcı özellikte değildir. Hastalar birçok hastalığın oluşturabileceği bir klinik tablo ortaya koyarlar; halsizlik, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve letarji gibi. Çoğu zaman serum biyokimyası analizi yapılmadan, karaciğer ya da safra sistemindeki bir problemten şüphelenilmez (Schlesinger ve Rubin, 1993).

Burada tartışılan 10 hastada letarji durumu (8/10), kusma (7/10), iştahsızlık (7/10), dehidrasyon (5/10), yüksek ateş (6/10) gibi yaygın bulgular vardı (Çizelge 3.1). Hastaların çoğunluğu görünürde fazla belirleyici olmayan klinik bulgular gösterdi.

Hemogram ve lökosit formül analizleri 10 hastanın 8'inde yangısal bir reaksiyonun varlığına ve onun karakterine dair fikir verdi (Ek 1). Bu değerlerin hiçbirisi tanısal açıdan gruplar arasında önemli bir farklılık oluşturmadı.

Serum biyokimyasında ön plana çıkan ortak veri; 10 hastanın 9'unda karaciğer - safra sistemi enzimlerinin ve serum safra asitleri değerlerinin yüksek oluşudur (Ek 1).

Birinci olguda tanısı konan kolestazis yani safra birikimi, bilirubine ek olarak kolesterolün ve safra tuzlarının da birikmesine neden olur. Bu olay ince bağırsaklardaki yağ sindiriminin engellenmesiyle sonuçlanır. Safra asitleri dolaşıma fazla oranda taşınır ve safra asitlerinin test edilmesi karaciğer fonksiyonun belirlenmesinde ek bir fayda sağlar. Kolestazis karaciğer içi (intrahepatik) ya da karaciğer dışı (ekstrahepatik) oluşabilir. Ekstrahepatik durumlar genellikle pankreatik hastalıklar ya da ana safra kanalının dokusuyla ilgili bozukluklarla ilişkili olabilir (Hornbuckle ve Allan, 1980). Burada ALP, bilirubin, kolesterol ve safra asitlerinin yüksek olması (Ek 1) kolestazik bir hastalığın varlığını büyük oranda onaylamaktadır. Düşük seviyede bulunan BUN ve kreatinin seviyeleri karaciğer üre üretiminde düşüş, yetersiz protein alımı ya da diüretik ilaçlar nedeniyle olabilir. Burada seviyenin düşük olmasının, diüretiğe bağlı olarak böbreklerden atılımının artması sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. Mevcut elektrolit dengesizliği oldukça hafif orandadır. Na ve Cl anormallikleri büyük oranda kusmanın neden olduğu dehidrasyon ile bağdaştırılabilir. İdrardaki bilirubin varlığı ise serumdaki artışla doğru orantılıdır. Köpeklerde böbreğin bilirubin eşiği düşüktür. Bu nedenle hafif bir bilirubinuri yoğun bir idrarda normaldir (Sine ve ark., 2003). Sadece konjuge bilirubin idrara geçebilir, dolayısıyla idrarda yüksek miktarda bilirubin bulunması bir karaciğer rahatsızlığını gösterir. Safra yolları tıkanıklığı, hepatik nekrozis, hepatitis, hepatik tümörler, kolangiohepatitis gibi (Sodikoff, 2001). Olgu 1'in ultrason incelemesi sırasında safra kesesinde görülen materyal, histopatolojik inceleme sonucu ortaya çıkan ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığına yol açarak, zamanla kronik hepatitisin oluşmasına neden olmuştur. Kolestazis, safra bileşenlerinin de karaciğerde birikmesine neden olur, buna litokolik asit gibi toksik safra asitleri de dahildir. Bu safra asitleri normalde toksik etki göstermez çünkü sağlıklı hayvanlarda

miktarları çok azdır. Ancak birikmeye başladıkları zaman, hepatositlerin nekrozu ve yangısal reaksiyonları görülebilir. Kolestazisin görüldüğü yerde, hepatik yangıların da oluşması bu nedenle yaygındır (Simpson ve Else,1991).

Olgu 2’de tanısı konulan sirozis, klinik açıdan sebebi ne olursa olsun kronik karaciğer hastalıklarının son safhası olarak düşünülür. Progresif bir yangı, nekroz ya da fibrozise neden olabilecek herhangi bir süreç, engel olunmadığı takdirde mutlaka sirozis ile sonuçlanır. Hayvanlarda mevcut sirozis nedenleri arasında; toksinler, ilaçlar (antiepileptik, oksibendazol), ağır metaller (bakır, demir), kronik bakteriyel enfeksiyonlar (kolangitis, kolangiohepatitis), kronik hipoksi ve muhtemel bağışıklık faktörleri sayılabilir. Sirozis; aktif, kronik ve progresif bir hastalıktır, sonuç olarak hemen hemen tüm vakalarda karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olur. Sirozisli hastaların laboratuvar değerlendirmesi genellikle birbirine benzerdir, ancak bazen de bireysel farklılıklar mümkündür. Bu hastada da gördüğümüz üzere yangının laboratuvar analizlerindeki (Ek 1) varlığı birçok olguda mevcuttur. Genellikle ALT ve ALP seviyelerinde hafif artış görülebilir. Bu olguda da olduğu gibi normal enzim seviyeleri ise, hafif yangısal bir reaksiyon henüz mevcutken, oldukça ilerlemiş hastalık durumlarında gözlenir. Enzimlere oranla, karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan biyokimyasal değerler (bilirubin hariç), daha belirgin değişikliklere uğrarlar. Serum albümin değerleri sıklıkla düşük seyreder, çoğunlukla 2,0 mg/dl değerinin altındadır (Hardy, 2001). Olgu 2’de serum albumin değeri 1,1 g/dL olarak hesaplanmıştır (Ek 1). Bu değer düşük olması beraberinde hastadaki mevcut hipokalsemiye de (7,5 mg/dL) neden olabilir (Dibartola, 2012). Hastada klinik bulgular spesifik olmasa da, serum biyokimyasının sonuçlarında (Ek 1); albümin, TP, kolesterol, BUN değerleri düşük, safra asitleri değeri yüksek çıkmıştır. Safra asitleri değeri yüksek çıkması sonucu hastaya biyopsi uygulama kararı alınmış ve sonuçta sirozis tanısı konulmuştur.

Olgu 3’de akut pankreatitise bağlı ekstra hepatik kolestazis tanısı konmuştur. Pankreasın en önemli görevi, çeşitli sindirim enzimlerini ve bikarbonat gibi diğer bileşikler salgılayarak; besin maddelerinin, belli başlı mineraller ve vitaminlerin emilimini hızlandırmaktır. Bu enzimlerin yanlış yerde salgılanması sonucu doku hasarının meydana gelmesi ya da yeterli miktarda salgılanamaması sonucu besinsel

dengeinin bozulması ile klinik bulgular meydana gelir ve çeşitli yan etkiler ortaya çıkar (Nelson ve Couto, 2003). Yaygın yangı, yaygın damariçi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon, DIC), pankreatik ensefalopati, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, akciğer yetmezliği ve ekstrahepatik kolestazis gibi. Azoteminin varlığı, karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyelerinin yüksek olması bu hastalıkta sık görülür ancak bunlar hem köpek hem de kedi için spesifik bulgular değildir (Kahn, 2005). Hastada orta seviyede yükselmiş bir ALT aktivitesi (240 U/L) mevcuttur (Ek 1). Karaciğerde bir yıkımın meydana geldiği düşünülebilir. Yüksek ALP ve az oranda yükselmiş olan GGT seviyeleri (sırasıyla 534 U/L ve 34 U/L) safra sistemi ile ilgili bir problemin varlığını desteklemektedir. Bununla beraber hiperbilirubinemi (14 mg/dL) ve safra asitlerinin yüksek seviyesi (82 μ mol/L) hemolizis durumu olmaksızın, bir kolestazis probleminin varlığından şüphelendirmiştir. Düşük bikarbonat seviyesi (11 mmol/L) ve hiperkloremi (131 mmol/L) gibi elektrolit anormallikleri, metabolik asidozisi göstermektedir (Ek 1). Düşük bikarbonat seviyesi ve hipokalemi (3,6 mmol/L) büyük ihtimalle kusma sonucu gerçekleşmiştir. Klor değerinin de kusmaya bağlı olarak düşük olması beklenirken metabolik asidozis bu değerlerin yüksek görünmesine neden olmuştur. Çünkü normal pH'da Cl gibi güçlü anyonlar (laktat, ketoanyonyonlar gibi) vücut sıvılarında tamamen çözünmüş durumda olurlar dolayısıyla metabolik asidoziste bu anyonların konsantrasyonunda artış görülür. Akut pankreatitis mevcut hipokalseminin nedenlerinden biridir (Dibartola, 2012). Yüksek lipaz seviyesi, pankreatitis ile bağdaştırılabilir ancak gastrointestinal hastalıklarda ya da prednizolon tedavilerinde de bu tablo ortaya çıkabilir (Nelson ve Couto, 2003). Serum safra asitlerinin ve beraberinde lipaz seviyesinin yüksek olması, pankreasla ilişkili karaciğer ya da safra sisteminde mevcut bir problem olduğunu düşündürmektedir. Pankreas açısından daha spesifik olan köpek pankreatik lipaz immunreaktivite seviyesi de (440 μ g/L) yüksek çıkmış ve akut pankreatitis şüphesini güçlendirmiştir. Köpekte genellikle safra problemlerinin sebepleri neredeyse her zaman ana safra kanalının distalinde duodenal papillanın yakınında yer alır. Bu olguda görüldüğü üzere akut pankreatitis, pankreas ya da duodenum tümörleri en sık nedenleridir (Nelson ve Couto, 2003). Burada da sonuç pankreatitis nedenli ekstrahepatik kolestazis olmuştur.

Olgu 4’de; böbrek, karaciğer, merkezi sinir sistemi, gözler ve genital organlar gibi çeşitli dokuları etkileyebilecek “leptospirozis” tanısı konmuştur. Birçok köpekte leptospirozis akut böbrek yetmezliğinden dolayı azotemi ile seyreder (Noel ve Latimer, 2000). Bu olguda görülen yüksek BUN, kreatinin, P ve düşük Na, K değerleri de böbreklerde bir problemin olduğunu göstermektedir. Bununla beraber hematolojik bulgularda; lökositosis en sık görülenidir, vakaların sadece %10 – 20’sinde trombositopeni bulunur (Kahn, 2005). Hastada görülen düşük hemoglobin (9,3 g/dL), yüksek hematokrit (%62), lökosit ve nötrofil seviyeleri, Leptospiral organizma toksinlerinin verdiği zarar sonucu, bu klasik kan tablosunu ortaya çıkarabilir. Mevcut dehidrasyon da hematokrit değerinin yükselmesine katkıda bulunabilir. Karaciğerdeki fonksiyon bozukluğu ise bazı köpeklerde görülür ve böbreğe oranla daha hafif seyreder (Noel ve Latimer, 2000). Özellikle, leptospiral mikroorganizmaların enzimleri hepatositlerin arasındaki sıkı bağlantıları koparabilir ve bu nedenle leptospirozisli köpeklerin çoğu bu vakada da görüldüğü üzere sarılık olur. Buna rağmen, bu enfeksiyon hepatositlerin ölümüne yol açmaz, fakat yine de aralarındaki bağlantıları kaybederler (Dunlop ve Malbert, 2004). Sarılık sadece karaciğerle ilgili bir bulgu değildir. Özellikle hastada anemik bir durumun olması yüksek bilirubin seviyesini tam olarak karaciğere bağlamamaktadır çünkü hemoliz de artışına neden olabilir. Bu nedenle bilirubin değeriyle beraber safra asitleri değerinin de yüksek olması karaciğerde ya da safra sisteminde bir problemin olduğu ihtimalini oldukça güçlendirmektedir. Bununla beraber bulgular arasındaki ALT, AST ve ALP enzim aktivitelerinde de artış görülebilir (Nelson ve Couto, 2003). Öte yandan buradaki enzim artışları minimal seviyede olduğu için fazla dikkate alınmayabilir. İdrarda yer alan protein ve kan, böbrek ya da idrar yollarında bir bozukluğun varlığını işaret eder. Bilirubinürinin bulunması kandaki yüksek değeri ile doğru orantılıdır. Bu vakada da olduğu üzere leptospirozisli hastaların idrarında lökosit, eritrosit ve granüler silindirler (Noel ve Latimer, 2000) yer almaktadır. Tam teşhis için ise, PCR işlemi mikroorganizmayı idrar, kan ya da dokularda gösterilebilmesi amacıyla kullanılmış ve sonuç pozitif alınmıştır.

Olgu 5’de tanısı konulan Portosistemik şant (PSS); karaciğerin köpeklerde en sık görülen dolaşım anormalliğidir (Kahn, 2005). PSS, portal vena ve sistemik dolaşım arasında bulunan anormal bir bağlantıdır. Abdominal organlardan alınan kanın

normalde portal vena doğrultusunda karaciğerden geçmesi gerekirken, şant nedeniyle sistemik dolaşıma katılır. Bunun anlamı, bağırsaklardan emilen toksik maddelerin ve besinlerin direk olarak sistemik dolaşıma katılması demektir (Mitchell, 2004). Şant nedeniyle oluşan bu bağlantının sonucu olarak karaciğere gelen kan akımı da azalmış olur ve böyle bir etkinin sonuçları da çok çeşitlidir. Azalan kan akımı sonucu pankreas ve bağırsaktan gelmesi gereken trofik bileşiklerin karaciğere ulaşamaması; karaciğer atrofisine ya da normal boyutlarında gelişememesine neden olur (Fossum ve ark., 2002) ve sonrasında fonksiyon bozuklukları, karaciğerde nörotoksin metabolizmasının azalması gerçekleşir (Kahn, 2005). Bu durumda karaciğer yetmezliği ya da hepatik ensefalopati sıklıkla meydana gelir (Fossum ve ark., 2002). Konjenital PSS'lerin klinik tablosu genellikle gastrointestinal, üriner ve nörolojik kökenlidir. Hastalar çoğunlukla klasik olarak hepatik ensefalopatiye bağlı akut başlayan değil, giderek artış gösteren klinik bulgular gösterirler. Bu bulgular özellikle yemekten sonraki bir ya da iki saat içerisinde daha da ağırlaşır (Hall ve ark., 2005). Bu olgudaki klinik tablo literatürle uyumluluk göstermektedir. Fizyopatolojik bulgular ise genellikle kan akışının azalması ve kanın yönünün değişmesi ile tutarlıdır (Hall ve ark., 2005). Hastaların %50'sinin fazlasında hipoalbuminemi, az oranda yüksek ALP ve ALT seviyeleri, hipokolesterolemi, düşük BUN derişimi ve hiperamonemi gibi laboratuvar bulguları görülebilir. Bu hastada karaciğer fonksiyonunun azalması sonucu BUN'un alt limitinde (7 mg/dL) ve kreatinin değerinin normale göre düşük olması (0,4 mg/dL), hiperamonyeminin (180 μ mol/L) bulunması, ALT, AST ve ALP değerlerinin hafif oranda artışları (sırasıyla 181; 69 ve 261 U/L) şüphe edilen hastalıkla örtüşmektedir. Ancak hastalar genellikle genç köpekler olduğu için yüksek ALP'nin kaynağı tam bilinemez, daha çok kemik ya da karaciğer kökenli olabilir (Nelson ve Couto, 2003). Konjenital PSS'ler için yüksek serum safra asitleri, belki de en hassas biyokimyasal göstergedir. Konjenital portal vasküler anomalilerin bulunduğu hemen hemen tüm hayvanlarda tokluk serum safra asitleri değeri artış gösterir (Willard ve Tvedten, 2004). Hastada bu değerin yüksek çıkmasıyla (189 μ mol/L), mevcut serum biyokimyası PSS tanısı ile uyushmaktadır. Asıl tanı ise, ultrason muayenesi (Ek 2) ile şantın bizzat görülmesi sonucu koyulmuştur. Alınan biyopsi örneğinin histopatolojik muayenesi (Ek 2) ile ortaya çıkan arteriyal

hiperplazi ise, PSS'li hastalarda portal kan akışının azalmasını telafi edebilmek için oluşan tipik bir patolojik bulgudur (Hall ve ark., 2005).

Olgu 6; daha önce tartışılan Olgu 1'e benzer bir tablo ortaya koymuştur. Özellikle klinik incelemede görülen letarji durumu, kusma, iştahsızlık ve sarılık bulguları tanısız yaklaşımı karaciğer ve safra sistemine yönlendirmiştir. Laboratuvar inceleme sonucunda; hemogramda yüksek çıkan lökosit seviyesi enfeksiyonun varlığını gösterirken, elektrolit anormallikleri (Na; 132 mmol/L düşük; Cl; 98 mmol/L düşük) hastanın kusma ve dehidrasyon şikayetleri ile tutarlıdır. Yüksek çıkan ALT, ALP, GGT, kolesterol, bilirubin, açlık ve tokluk serum safra asitleri değerleri problemin safra sisteminde olduğunu büyük oranda göstermektedir. Ultrason incelemesi ile de kolestazisin tanısı konmuştur. Bu hastada serum açlık ve tokluk safra asit düzeyleri sırasıyla 82 ve 114 μ mol/L olarak ölçülmüştür (Ek 1).

Olgu 7'de tanısı konulan hiperadrenokortikoizm, yetişkinden yaşlı köpekler kadar tüm hastalarda, belki de en sık görülen endokrin bozukluğudur. Klinik bulgular ve lezyonlar fazla kortizol üretimi sonucu ortaya çıkar. Köpeklerde bu tarz bir kortizol üretimi, birkaç mekanizmanın sonucu gerçekleşebilir. Bu mekanizmalardan en sık görüleni ACTH salgılayan hipofiz bezi hücrelerinin adenoması veya hiperplazisidir ki bu durum; bilateral adrenal kortikal hipertrofisi ve hiperplazisi ile sonuçlanır. Hastalığın bu formu hipofize bağlı hiperadrenokortikoizm yani "Cushing's Sendromu" olarak adlandırılır ve olguların %90'nı da bu şekilde oluşur. Köpeklerin bu hastalığında, glikokortikoid hormonların çeşitli organ sistemleri üzerine yaptığı glikoneojenik, lipolitik, protein katabolik ve antiinflamatuvar etkileri geniş yelpazeli klinik bulgular ve laboratuvar anormallikleri yaratır. (Kahn, 2005). Hastada en önemli ve en belirgin klinik bulgular polidipsi ve poliüridir. Sadece bu bulgularla birçok tanısız yaklaşım yapılabilir. Diabetes mellitus veya insipidus, böbrek hastalıkları (özellikle kronik), karaciğer hastalıkları, Cushing's Sendromu, hiperkalsemik nefropati, piyometra, psikojenik polidipsi ve idiyopatik polidipsi gibi. Hastada bulunan polidipsi, poliüri, kaşıntının olmadığı deri problemleri ve şişkin bir karın gibi ortak klinik bulguların görünmesi sonucu endokrinal bir problemin varlığından şüphe edilmiştir. Serum biyokimyasında yüksek çıkan ALT, ALP ve kolesterol değerleri (sırasıyla 105, 2090 U/L ve 362

mg/dL) öncelikle karaciğeri düşündürse de, karaciğer fonksiyonunda bunlardan daha belirleyici olan serum safra asitleri değerleri normal sınırları içerisindedir (açlık 3 ve tokluk 14 $\mu\text{mol/L}$). Bu nedenle sadece kolesterol ve karaciğer enzimlerinin yüksek oluşu hiperadrenokortikoizmle de daha çok uyum göstermektedir. Serum safra asitlerinin yüksek çıkmadığı durumlarda biyopsi yapılması çok gerekli görülme de uygulanmış olan histopatolojik muayenede “Vakuolar Hepatopati” tespit edilmiştir. Vakuolar hepatopati, karaciğer fonksiyon bozukluklarında, ya da hepatositlerin yağ, amilaz, ödem, glikojen gibi metabolik atıklar sonucu vakuolar hale gelmesi demektir. Bu problemin altında yatan nedeni bulmak zaman zaman oldukça zorlayıcı olabilir fakat hastanın eksojen kortizol kullanımı ya da yüksek endojen glikokortikoid (stereoid hepatopati’de) değerlerinin varlığı biliniyorsa o zaman tanı çok daha kolay olur. Neoplazi veya diğer hepatobiliar hastalıklar, vakuolar hepatopati hastalarda sık olarak görülebilir. Eğer bir hastada hem yüksek ALP değeri, hem de vakuolar hepatopati mevcutsa dışarıdan kullanılan glikokortikoid uygulamaları mutlaka kesilmelidir. Böyle bir uygulama yoksa hasta muhakkak hiperadrenokortikoizm açısından takip edilmelidir (Howe ve Levitan, 2007). Bu her iki problemin de hastada bulunması üzerine hiperadrenokortikoizm tanısına yönelik ACTH stimülasyon testi uygulanmış ve pozitif sonuç alınmıştır.

Olgu 8’de safranın karın boşluğuna sızması sonucu oluşan biliar peritonitis tanısı konmuştur. Bu durum; safra kesesi veya ekstrahepatik safra yollarının herhangi bir bölgesinde oluşan yırtılmadan kaynaklanabilir. Abdominal travma, nekrotik kolesistitis ya da safra taşı, neoplazi, parazit nedenli kronik bir tıkanma en önemli nedenleridir. Bu olguda olduğu gibi safra kesesinin yırtılması çoğunlukla nekrotik kolesistitis ya da kolelitiazis sonucu oluşur. Nekrotik kolesistitisli birçok köpekte ana safra kanalının tıkanması gerçekleşir ancak yırtılma sadece safra kesesinin duvarında oluşur. Tedavi edilmeyen peritonitis genellikle ölümcüldür, bu nedenle erken teşhis oldukça önemlidir. Eğer yırtılmayla beraber safra kanalları enfeksiyonu mevcutsa, klinik bulgular çabuk gelişir. Ancak enfeksiyon yoksa, asites ya da sarılık dışındaki diğer klinik bulgular haftalar boyunca fark edilmeyebilir (Fossum ve ark., 2002). İşte böyle bir olguda sorunun hızlı bir şekilde safra sistemi ile bağdaştırılması özellikle prognoz açısından önemlidir. Hastadaki klinik bulgulara bakıldığında sindirim kanalında bir yabancı cisim, gastrointestinal ülser, neoplazi, peritonitis,

pankreatitis ya da IBD hastalığının tekrarlanması gibi olasılıklar düşünülmüştür. Birçok olasılığın ortaya çıktığı tanı tablosunu daha az sayıya azaltabilmek için yapılan laboratuvar testlerinde serum safra asitleri, bilirubin ve onlar kadar spesifik olmayan fakat destekleyici özellikteki karaciğer, safra yolları enzimlerinin yüksek seviyesi problemin özellikle safra sistemiyle bağlantılı olduğu fikrini büyük oranda güçlendirmiş ve tanıya yönlendirmiştir. Yüksek BUN değeri dehidrasyonla ilişkilendirilebilir veya son zamanlarda hastanın yüksek protein diyeti ile beslenmesi de dikkate alınabilir. Toplam proteinin yüksek olması ve hiperglobulinemi de enfeksiyona karşı oluşan bir tablo olarak değerlendirilebilir. Ayrıca lökositozis, nötrofili ve monositozis tablosu muhtemelen lokal ve ciddi bir enfeksiyonu göstermektedir. Hipokalsemi genellikle düşük albümin seviyelerinde veya akut pankreatitis durumunda gözlenebilir. Albumin, lipaz ve amilaz seviyeleri normal olduğundan (sırasıyla 3,3 g/dL; 364 ve 439 U/L), bu parametre fazla dikkate alınmamıştır (Ek 1). Bununla birlikte röntgende gördüğümüz asites görüntüsü sonrasında elde edilen abdominal sıvının analizinde safra pigmentinin belirlenmesi biliar efüzyonu ve beraberinde oluşan biliar peritonitisi onaylamaktadır (Ek 1).

Olgu 9’da tanısı konulan akut pankreatitis Olgu 3’de olduğu gibi ekstrahepatik kolestazise neden olmuştur. Hemogram bulguları hastanın hafif oranda hipokromik, makrositik ve rejeneratif anemi durumunun olduğunu göstermektedir (Ek 1). Ayrıca nötrofili ve monositozis karakterli bir lökositozisin varlığı bir enfeksiyonu işaret etmektedir. Serum biyokimyasında lipaz seviyesinin oldukça yüksek olması (>6000 U/L) pankreas problemini büyük oranda düşündürmektedir (Ek 1). Ancak bazen böbrekte glomerular filtrasyon hızında düşmelerde spesifik olmayan bir lipaz yükselmesi de görülebilir. Çünkü hem lipazın hem de amilazın vücuttan atılımı böbrekler tarafından gerçekleşir (Nelson ve Couto,2003) ancak hastada BUN ve kreatinin gibi önemli böbrek fonksiyon göstergeleri normal olduğundan bu ihtimalin zayıf olduğu düşünülmektedir. Amilaz değeri bu olguda normal seviyesindedir, her ne kadar pankreatitis durumunda yüksek olması beklense de, bu değerin hasta köpeklerin %15 – 20’sinde normal olabileceği de görülmüştür (Nelson ve Couto, 2003). Düşük oranda bir ALT yüksekliği (478 U/L) hafif bir hepatosellüler yıkım olduğunu göstermektedir. Yüksek ALP, toplam bilirubin ve serum safra asitleri değerleri (sırasıyla 1035 U/L; 4,7 mg/dL, 57 ve 88 µmol/L) kolestazisle

ilişkilendirilebilir (Ek 1). Toplam protein, globülin değerlerinin düşük ve albümin seviyesinin alt sınırına yakın olması protein kaybıyla büyük oranda bağdaştırılabilir. Bununla birlikte akut bir kan kaybı, sindirim sistemindeki proteinin emilememesi ya da proteinden zengin bir abdominal sıvının varlığı bu değerlerin düşmesine neden olabilir. Bu olasılıkların hepsi de akut pankreatitis olgularında gözlenebilecek sorunlardır. Burada pankreatitise bağlı bir kolestazis varlığı laboratuvar incelemesi sonucunda oldukça yüksek bir ihtimaldir. Pankreas ile ilgili tanıyı belirlemek için daha spesifik bir test olan köpek pankreatik lipaz immunreaktivite seviyesine bakılmış ve yüksek çıkan değer (290 mg/L) sonucu tanı konulmuştur.

Sadece ALT, AST ve serum safra asitleri düzeylerinin yüksek bulunduğu olgu 10'da (Ek 1) tanısı konulan NSAID nedenli karaciğer zehirlenmesi; bu tarz ilaçların kullanımına bağlı yan etkiler arasında çok sık bulunmaz. Hayvanlarda aslında çok daha yaygın görülen yan etkileri; mide-bağırsak kanamaları ve böbrek zehirlenmesidir. Günümüzde hem insan hem de veteriner hekimliğinde osteoarthritis, kanser, anestezi ve operasyon sırasında ağrının kontrolü gibi birçok durumda yaygın bir şekilde kullanılan ilaçlardır. Özellikle akut ve kronik hastalık ve prosedür durumlarında ağrının kontrol altında tutulması için hekimlere hem etkili hem de ekonomik bir imkan sağlamıştır. Bu özellikleri sayesinde kullanımı da oldukça yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, NSAID ilaçlar kullanılırken bulguların düzeltilmesi ile oluşabilecek yan etkiler arasında iyi bir denge bulunması gereklidir (Totten ve ark., 2006). Hastanın hemogramında görülen lökositosis ($16 \times 10^3/\text{mm}^3$) bir enfeksiyonun göstergesidir. Fiziksel muayenede fark edilen sağ dizdeki problem (Ek 2), bu veri üzerine osteoarthritis ile ilişkilendirilebilir. İdrar analizinde düşük oranda yer alan bilirubin (Ek 1), kanda yüksek olmadığı için normal karşılanabilir. Hastada tanıyı karaciğere ciddi anlamda yönlendiren belirgin tek bulgu serum safra asitleri olmuştur. Bu değer yüksek çıkmasına bağlı olarak (açlık; $17 \mu\text{mol/L}$, tokluk; $43 \mu\text{mol/L}$) biyopsi uygulanmış ve karaciğer zehirlenmesiyle tutarlı bir rapor elde edilmiştir (Ek 2).

Uzun bir süre serum ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer ve safra sistemi enzimlerinin değerlendirmesi, hepatobiliar hastalıkların takibinde ve gösterilmesinde kullanıldı. Her ne kadar bu enzimler hastalıkların belirlenmesinde yüksek bir

hassasiyete sahip de olsalar da, özgülüklerinin az olması zaman zaman laboratuvar sonuçlarının doğru şekilde yorumlanmalarına engel teşkil etmektedir. Karaciğerin ilaç metabolizmasında oynadığı merkezi rolü, yüksek kan akımına sahip olması ve sindirim sistemi ile sistemik dolaşım arasındaki yakın anatomik pozisyonu onu sekonder hasarlara karşı oldukça hassas bir duruma sokmaktadır. Bu nedenle, birçok klinik olguda karaciğer enzimleri artış gösterebilir ancak, önemli bir hepatobiliar hastalık durumu ise mevcut olmayabilir. Aynı zamanda, enzimlerin yükselme seviyesi bize karaciğerin fonksiyonel kapasitesiyle de ilgili bir bilgi vermez, prognozun göstergesi değildir (Ettinger ve Feldman, 2010). Çizelge 3.6’da da görüldüğü üzere 10 hastanın sadece üçünde ALT seviyesi ciddi oranda bir artış göstermiştir. Direkt karaciğer sorunu olan sirozis tanısının konulduğu Olgu 2’de ise seviyesi normal olarak hesaplanmıştır. Diğer altı hayvanda ise karaciğer hastalıkları haricinde, sistemik olan rahatsızlıklarda görülebilecek bulguların varlığında (kilo kaybı, kusma, ishal, hepatomegali, asites, depresyon, anoreksi gibi) veya sekonder hastalıklar da bu değerin hafif oranlarda yükselmesine neden olabilir (Willard ve Tvedten, 2004). Her ne kadar bu değer bize başlangıçta karaciğeri düşündürse de, gerek hepatobiliar hastalıklar gerekse karaciğerde yıkıma neden olabilecek diğer sekonder sorunların ayırımında bize yardımcı olamamıştır.

ALP değerlerini incelediğimizde (Çizelge 3.4), kolestazisin mevcut olduğu hastalarda normal değerin 3 katından daha fazla olmak üzere ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Aynı zamanda olgu 7’de tanısı konulan hiperadrenokortikoizimde de seviyesinde önemli bir yükselme olmuştur fakat sirozis ve karaciğer toksikasyonun olduğu hastalarda ise değerleri normal sevide kalmıştır. Genel olarak ALT ile benzer artışlar gösteren bu enzim, sadece kolestazisin tanı aşamasında oldukça yüksek seviyeleri nedeniyle önemli bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır ancak ALP sindirim sistemi, pankreas ve kemik ile ilgili rahatsızlıklarda da artış gösterebildiği için spesifik bir bulgu olamamıştır.

Karşılaştırma yaptığımız bir diğer bulgu kandaki bilirubin seviyesidir. Bilirubin enzimlere oranla çok daha spesifiktir ancak hassasiyeti düşüktür (Hall ve ark., 2005). Kedi ve köpeklerde genellikle bilirubin seviyesi henüz yükselmeden, mevcut karaciğer hastalığı kısmen ciddi bir seviyeye gelmiş olabilir. Buna rağmen tanısız ve

prognoz açısından fazla değeri yoktur. Sekonder karaciğer hastalıklarında da (septisemi, toksemi ya da enfeksiyon gibi), primer olanlara benzer bir sarılık tablosu görülebilir (Willard ve Tvedten, 2004). Yüksek bilirubin seviyesinin mutlaka prehepatik, hepatik ya da posthepatik olup olmadığı da incelenmelidir (Hall, 2005). Bu bağlamda serumda Direk ve İndirek Bilirubin testleri uygulanabilir (Karagül ve ark., 2000). Bilirubin de ALP gibi kolestazisli hastalarda ciddi oranda bir artış göstermişken, bu hastaların ikisinde sarılık durumu klinik incelemede de görüldüğü için fazla bir önem taşımamaktadır. Kolestazis dışında yine sarılığın gözle görüldüğü leptospirozis olgusunda ve direk safra sistemi ile ilişkili biliar peritonitiste de artış gösteren bilirubin, karaciğeri direk etkileyen toksikasyon, sirozis ve PSS rahatsızlıklarında ise normal seviyede kaldığı için hassasiyeti az olarak kabul edilmiştir.

Köpeklerde serum safra asitlerinin yükselmesine neden olan iki büyük patolojik süreç vardır: (1) safra asitlerinin portal kandan arındırılmasında azalma, (2) safra asitlerinin safrayla olan salınımında azalma. Buna bağlı olarak safra asitlerinin yüksek seviyesi; hastanın karaciğer ve safra sistemi fonksiyonlarının azaldığını göstermektedir ve tanısal hassasiyeti yüksektir (Stockham ve Scott, 2008). Serum safra asitleri derişimi hepatosellüler, kolestazik hastalıklar ve PSS’de artış gösterir. Özellikle hem açlık hem de tokluk safra asitleri belirlendiğinde bu testlerin hassasiyeti diğer bütün karaciğer fonksiyon testlerinkinden çok daha fazladır. Bugün için, klinik bulgularda sarılık varsa, hepatik ya da ekstrahepatik bir sorunu olan hastalar hakkında serum safra asitleri değeri daha fazla bilgi vermez. Sarılık olmayan ve karaciğer hastalığından şüphelenilen vakalarda ise, sonraki tanısal değerlendirmelere de destek olacak iyi bir inceleme testidir. Açlık safra asitlerinin 20 $\mu\text{mol/L}$ ’den, tokluk safra asitlerinin ise 25 $\mu\text{mol/L}$ ’den fazla olması önemli bir hepatik hastalığın ya da PSS’nin varlığını belirtir ve daha ileri karaciğer değerlendirmelerinin, mümkünse karaciğer biyopsisinin yapılmasını hatırlatır. Kronik hepatitis, hepatik nekrozis, kolestazis ve hepatik neoplazinin de olduğu birçok hastada değerler anormaldir. Safra asitleri, genellikle hepatik olmayan bozukluklardan kaynaklanan sekonder karaciğer hastalıklarında belirgin bir artış göstermez (Willard ve Tvedten, 2004). Bu durum, ultrason veya biyopsi gibi yöntemlerin de yapılması kararının alınmasını kolaylaştırmıştır (Rothuizen ve ark.,

2006). Safra asitleri, sirozis ve PSS hastalığının bulunduğu olgularda parametreler arasında en belirgin artışı gösteren değer olmuştur. Ayrıca olgu 10'da yüksek ALT değerinin karaciğerle ilişkili olabileceği düşüncesini destekleyen tek parametre olarak hassasiyetini göstermiştir. Hiperadrenokortikoizm olgusunda ise enzimlerin yükselmiş olmasına karşılık, normal kalan safra asitleri değeri karaciğer haricinde başka bir problemin (sekonder) olma ihtimalini kuvvetlendirmiştir. ALP ve bilirubin değerlerinin de hep yüksek seyrettiği kolestazis olgularında ise anlamlı artışlar tespit edilmiş ve böylece tanı olasılıklarının azaltılmasına yardımcı olmuştur. Sirozis ve karaciğer zehirlenmesindeki yüksek seviyeleri sayesinde safra asitleri bu hastalarda biyopsi uygulamanın gerekliliğini vurgulamış ve bu sayede tam tanıya varılmıştır. Olgu 7 (hiperadrenokortikoizm) dışındaki hastaların (hepatobiliar hastalıklar) tümünde serum safra asitleri düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu artışlar kontrol grubuna göre istatistik açıdan (Çizelge 3.4) önemli olarak kabul edilmiştir ($p<0,001$). Olguların çoğunda özellikle tokluk safra asitleri düzeylerinde daha fazla artış saptanmıştır (Ek 1). Dolayısıyla sadece açlık safra asitleri test edilir ve normal bir sonuç çıkarsa, tokluk safra asitleri düzeyinin de mutlaka tespit edilmesi gerekliliği (Willard ve Tvedten, 2004) desteklenmiş ve doğrulanmıştır.

5. SONUÇ

Kliniğe geldiklerinde fiziksel muayene sonrasında karaciğer ve safra sistemi hastalıklarından şüphe duyulan 10 hastanın 9'unda direk karaciğeri ya da safra sistemini etkileyen hastalıkların tanısı konulmuştur. Kolestazis (4/9), sirozis (1/9), leptospirozis (1/9), ilaç zehirlenmesi (1/9), PSS (1/9) ve biliar peritonitis (1/9) gibi tehlikeli ve ölümcül olabilecek hastalıklar tespit edilmiştir. Bu olguların sekizinde ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer ve safra sistemi enzimleri bazen oldukça yüksek, bazen de dikkate fazla alınamayacak şekilde hafif yükselmeler göstermiştir. Fakat bu değerler karaciğer ya da safra sisteminin fonksiyonuyla ilgili ya da problemin primer veya sekonder olup olmadığına dair bir ipucu vermemiştir. Sadece başlangıçta yaptığımız tanı olasılıkları listesine karaciğer ve safra sistemi rahatsızlıklarını eklememizi sağlamışlardır. Bilirubin değeri ise altı hastada yüksek çıkmış, dördünde kolestazis tanısı konmuştur. Ancak dokuz hastada karaciğeri ve safra sistemini önemli oranda etkileyen hastalıklar teşhis edildiğinde bile yüksek çıkmayan bilirubin değeri, genel kaniye uygun olarak, hassasiyeti yüksek olarak kabul edilmemiştir. Bu nedenle bilirubin değerinin normal çıkması hepatobiliar hastalık ihtimalini ortadan kaldırmadığına dair genel kanı doğrulanmıştır.

Bu dokuz hastanın tümünde, açlık ve tokluk safra asitlerinin düzeyleri yüksek çıkmış, artışlar tokluk değerlerinde daha çok dikkat çekmiş, karaciğer ve safra sistemi rahatsızlıklarıyla sonuçlar örtüşmüş ve bir sonraki yapılacak adımın karar verilebilmesi için önemli bilgiler vermiştir. Özellikle ultrason muayenesi ya da biyopsi gibi hasta sahipleri için masraflı olabilecek işlemlerin yapılıp yapılmayacağı gibi pratikte önemli olan soruların cevaplanmasında da etkili bir rol oynamıştır. Hastalardaki mevcut yüksek karaciğer enzim seviyelerinin serum safra asitleri değeri ile birlikte değerlendirilmesi, tanı olasılıklarını önemli oranda daraltıp, karaciğer fonksiyon bozukluğunun söz konusu olup olmadığı düşüncesini desteklemiştir.

Klinik olarak sağlıklı görünen hayvanlarda serum parametreleri ise referans değerler arasında bulunmuştur. Buna karşılık hasta gruba ait değerlerin bazılarının anormal olarak ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Özellikle tokluk ve açlık serum safra

asitleri başta olmak üzere, serum toplam bilirubin, karaciğer-safra sistemi enzimleri ve pankreatik enzim değerlerinin kontrol grubuna ait değerlerle karşılaştırılması sonucu istatistik olarak önemli olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak serum safra asitlerinin, karaciğer ve safra sistemi problemleri açısından hassas ve belirleyici bir test olduğu görülmüş ve bu hastalıkların tam tanısı belirlenirken kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Karaciğer enzimlerinin yüksek olmadığı, hiperbilirubineminin ise bulunmadığı hastalarda da karaciğer-safra sistemi hastalıklarının (özellikle sirozis ve PSS) tanısında yararlı oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte tanısız yaklaşımda, olası hastalıkların sayısını önemli oranda azalttığı, ihtimalleri daralttığı görülmüştür. Bu nedenle de daha az veriyle, kısa zamanda doğru tanıya gidilmesi yönünde önemli bilgiler verebileceği kanaatine varılmıştır.

ÖZET

Köpeklerde Safra Kanalı Hastalıklarında Kan ALT, ALP, Bilirubin ve Safra Asitleri Düzeyleri

Bu çalışmanın amacı köpeklerin karaciğer veya safra sistemi ile ilgili bir hastalık olasılığı söz konusu olduğunda, klinisyenler tarafından en çok kullanılan laboratuvar değerlerinden ALT, ALP ve bilirubinin, safra asitleri düzeyi ile karşılaştırılmasıdır. Safra asitlerinin bu verilerle yapılan karşılaştırma ile onlara göre olan tutarlılığı, hassasiyeti ve özgüllüğü incelenmiştir. Özellikle zaman ve maddiyat açısından herhangi bir avantaj sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır.

Çeşitli belirtilerle kliniğe gelen 10’ar adet hasta ve sağlıklı köpeklerin tümünden ALT, ALP, bilirubin ve safra asitleri değerlerine bakılmak üzere kan alınmış, tanıyı kesinleştirmek üzere ek bulgular (hemogram, serum biyokimyası, idrar analizler) ve ileri tanı yöntemleri (ultrason, biyopsi) de kullanılmıştır. Bizim için en önemli olan ALT, ALP ve bilirubin değerleri otoanalizör kullanılarak belirlenmiştir. Hayvanlardan 12 saatlik açlık ve 2 saatlik bir tokluk durumunda alınan kan örneklerinde safra asitleri ise “3-alfa-hidroksil safra asitleri”nin miktarını belirleyen enzimatik yöntemle ölçülmüştür.

Özellikle tez çalışmasının esasını teşkil eden serum açlık ve tokluk safra asitlerini, ALT, ALP ve bilirubin düzeyleri, karaciğer-safra kanalı hastalıklarından şüpheli köpeklerde klinik olarak sağlıklı görünen (kontrol) köpeklerdekinden ve referans değerlerinden önemli derecede yüksek çıktığı bulunmuştur.

Sonuçlarımız safra asitlerinin karaciğer ve safra sistemi şüpheli hastalarda tanının konulması açısından önemli bir veri olduğunu göstermiştir. Özellikle tanısal yaklaşımda, olası hastalıkların sayısını önemli oranda azalttığı, ihtimalleri daralttığı görülmüştür. Daha az veriyle, kısa zamanda doğru tanıya gidilmesi yönünde önemli bilgiler verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, hasta sahipleri için pahalı olabilecek ultrason muayenesi ve biyopsi gibi uygulamaların yapıp yapılmayacağı kararının verilmesini kolaylaştırdığı da belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: ALP, ALT, bilirubin, karaciğer, köpek, safra asitleri, safra yolu hastalıkları.

SUMMARY

The levels of blood ALT, ALP, bilirubin and bile acids in dogs with biliary diseases

The purpose of this study is comparing the level of bile acids with ALT, ALP and bilirubin levels which are the most common parameters for clinicians when there is a dog patient with a suspicion of hepatobiliary diseases. The consistency of serum bile acids with these parameters were analysed and also its specificity and sensitivity were compared to these datas. Especially if there was a benefit or not in the terms of money and time was investigated.

From 10 different patients, which came to the clinic with several symptoms, and from another 10 healthy dogs, the blood was taken for looking into levels of ALT, ALP, bilirubin and bile acids, in additionally some extra findings (hemogram, biochemistry profile, urine analysis) and diagnostic tools (ultrasonography and biopsy) were also done for the precise diagnosis. The most important ones ALT, ALP and bilirubin were measured by using autoanalyser. 12 hours fasting and 2 hours postprandial serum bile acids levels were measured by enzymatic method which determine the quantity of 3-alpha-hidroxy bile acids.

The fasting and postprandial bile acids which are especially important for the purpose of thesis, ALT, ALP bilirubin levels of patients with a suspicious from hepatobiliary disease are much higher than clinically healthy patients and reference values.

Our results are showed that bile acids level is important parameter in the term of diagnose when the patient is suspected with hepatobiliary diseases. Especially during the differential diagnosis; it decreased the number of possible diseases and narrowed the options. With less findings and the time, serum bile acids can help to give us important information about a correct diagnose. Also they eased to make a decision about doing expensive procedures like ultrasonography or biopsy.

Key Words: ALP, ALT, bilirubin, liver, dog, bile acids, biliary diseases.

KAYNAKLAR

- ALNOUTI, Y. (2008). Bile Acid Sulfation: A Pathway of Bile Acid Elimination and Detoxification. *Toxicological Sciences*, **108(2)**: 225 – 246
- BOWEN, R. (23. November. 2001) [rbowen@colostate.edu]. Secretion of Bile and the Role of Bile Acids in Digestion.
Erişim: [<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver/bile.html>].
Erişim tarihi: 01. Kasım. 2011.
- BRUSS, M. L. (1997). Lipids and Ketones. In: KANEKO, J. J., HARVEY, J. W., BRUSS, M. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. San Diego: Academic, p.: 83-115
- CLAUDEL, T., STAELS, B., KUIPERS F. (2005). A Farnesoid X Receptor: A Molecular Link Between Bile Acid and Lipid and Glucose Metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**: 2020 – 2030
- DIBARTOLA, S. P. (2012). Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 4th Edition.
- DUNLOP, R. H., MALBERT, C. (2004). Veterinary Pathophysiology, First Edition.
- ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. (2010). Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th Ed., Volume 2.
- FOSSUM, T. W., HEDLUND, C. S., HULSE, D. A., JOHNSON, SEIM, H. B. III, WILLARD, M. D., CARROLL, G. L. (2002). Small Animal Surgery, 2nd Ed.
- HALL, E. J., SIMPSON, J. W., WILLIAMS, D. A. (2005). BSAVA Manual Of Canine and Feline Gastroenterology, 2nd Ed.
- HARDY, R. M. (03. October. 2001) Cirrhosis in Dogs.
Erişim:
[http://www.cvm.umn.edu/Academics/Current_student/Notes/Cirrhosis%20in%20Dogs.pdf].
Erişim tarihi: 03. Eylül. 2011.
- HOFMANN, A. F., HAGEY, L. R. (2008). Bile Acids: chemistry, pathochemistry, biology, and therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **65(16)**: 2461 – 2483
- HOWE, B., LEVİTAN, D. M. (01. April. 2007) Emerging Hepatobiliary Diseases: Know the Syndromes. DVM Newsmagazine.
Erişim:
[<http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=420799&sk=&date=&pageID=2>].
Erişim Tarihi: 13. Ekim. 2011.
- JONES, B. A., RAO, Y.P., STRAVITZ, R. T., GORES, G. J. (1997). Bile salt-induced apoptosis of hepatocytes involves activation of protein kinase C. *The American Journal of Physiology*, **272**: 1109 – 1115
- KAHN, C. M. (2005). The Merck Veterinary Manual, 9th Ed.
- KARAGÜL, H. , ALTINTAŞ, A. , FİDANCI, U. R. , SEL, T. (2000). Klinik Biyokimya. Bölüm7: Karaciğer Fonksiyonları. Medisan Yayın Serisi No: 45, Ankara.
- KERR, G. M. (2002). Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Haematology, 2nd Ed.

- MEYER, D. J., HARVEY, J. W. (1998). Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation & Diagnosis, 2nd Ed.
- MILLS, K. A., MUSHTAQ, I., JOHNSON, A. W., WHITFIELD, P. D., CLAYTON, P. T. (1998). A method for the quantitation of conjugated bile acids in dried blood spots using electrospray ionization-mass spectrometry. *Pediatric Research*, **43(3)**: 361 – 368
- MITCHELL, S. Portosystemic Shunts (19. October. 2009).
Erişim:
[<http://www.acvs.org/AnimalOwners/HealthConditions/SmallAnimalTopics/PortosystemicShunts%28PSS%29/>].
Erişim Tarihi: 16. Ekim. 2011.
- MONTE, M. J., MARIN, J. J.G., ANTELO, VAZQUEZ-TATO, J. (2009). Bile Acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World Journal of Gastroenterology*, **15(7)**: 804 – 816
- MONTE, M. J., MARTINEZ-DIEZ M. C., EL-MIR, M. Y., MENDOZA, M. E., BRAVO, P., BACHS, O., MARIN, J. J.G. (2002). Changes in the pool of bile acids in hepatocytes nuclei during rat liver regeneration. *Journal of Hepatology*, **36(4)**: 534 – 542
- MUSHTAQ, I., LOGAN, S., MORRIS, M., JOHNSON, A. W., WADE, A. M., KELLY, D., CLAYTON, P. T. (1999). Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ*, **319(7208)**: 471 – 477
- NELSON, W. R., COUTO, G. C. (2003). Small Animal Internal Medicine, 3rd Ed.
- NOEL, R., LATIMER, K. S. (2000). An Overview of Canine Leptospirosis.
Erişim: [<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/noel/index.php>].
Erişim Tarihi: 22. Eylöl. 2011.
- ÖNÜR, N. D., BEYLER A. R. (2001). Safra Asitleri Metabolizması. *Ankara Üniversitesi Tıp Faköltesi Mecmuası*, **54(1)**: 65-76
- ROSENFELD, A. J., DIAL, S. M. (2010). Clinical Pathology for the Veterinary Team.
- ROTHUIZEN, J., BUNCH, S. E., CHARLES, J. A., CULLEN, J. M., DESMET, V. J., SZATMARI, V., TWEDT, D. C., VAN DEN INGH, T., VAN WINKLE, T. J., WASHABAU, R. J. (2006). WSAVA Standarts for Clinical and Histological Diagnoses of Canine and Feline Liver Diseases.
- SCHLESINGER, D. P., RUBIN, S. I. (1993). Serum bile acids and the assessment of hepatic function in dogs and cats. *Can Vet J.*, **34(4)**: 215 – 220
- SINE, C., S., KRIMER, P., BAIN, P. J., LATIMER, K. S. (2003).
Erişim: [<http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/Sine/index.php>].
Erişim tarihi: 23. Eylöl. 2011.
- SIMPSON, J. W., ELSE, R. W. (1991). Digestive Disease in the Dog and Cat (Library of Veterinary Practice).
- SODEMAN, T., BRONK, S. F., ROBERTS, P. J., MIYOSHI, H., GORES, G. J. (2000). Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **278(6)**: 992 – 999
- SODIKOFF, C. H. (2001). Laboratory Profiles of Small Animal Disease: A Guide to Laboratory Diagnoses. 3rd Ed.
- SPRINGHOUSE. (2006). Professional Guide to Signs & Symptoms, 5th Ed., p.: 460 – 463.
- STAUDINGER, J. L., LICHTI, K. (2008). Cell Signaling and Nuclear receptors: New Opportunities for Molecular Pharmaceuticals in Liver Disease. *Mol Pharm*, **5(1)**: 17 – 34

- STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. (2008). Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology. 2nd Ed.
- TOTTEN, J., BROWN, H. M., LEROY, B. E. (2006). Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) Toxicity in Dogs and Cats: Pathophysiology, Diagnoses and Monitoring.
Erişim: [<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/totten/index.php>].
Erişim tarihi: 14. Ekim. 2011.
- WANG, X., CHOWDHURY, J., R., CHOWDHURY, N. R. (2006). Bilirubin Metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics*, **16**: 70 – 74
- WATANABE, M., HOUTEN, S. M., MATAKI, C., CHRISTOFFOLETE, M. A., KIM, B. W., BIANCO, A. C., AUWERX, J. (2006). Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, **439**: 484 – 489
- WILLARD, M. D., TVEDTEN, H. (2004). Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 4th Ed.

EKLER

Ek 1

**Olgulara Ait Bireysel Hemogram, Lökosit Formülü, Rutin Biyokimya Analizi,
İdrar ve Abdominal Sıvı Analiz Sonuçları**

Olguların Tam Kan Sayımı (Hemogram) Sonuçları

Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Birim	Referans Değerler	Sağlıklı hayvanlar (n:10) (x̄)
RBC	6,36	7,6	6,73	5,7	7,1	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,2 – 8,06	6,63
HCT	37,7	41,3	47	62 ↑	45,6	%	29,8 – 57,5	43,04
MCV	69	63	70	63	58 ↓	μm^3	60 – 77	67,6
HGB	12,9	13,9	17,3	9,3 ↓	13,9	g/dL	12,4 – 19,1	15,94
MCH	23	22,1	22	21	22,4	Pg	19,5 – 24,5	21,4
MCHC	34,9	32	33,2	32,9	31	g/dL	31 – 36	33,1
PLT	256	244	280	254	356	$\times 10^3/\text{mm}^3$	160 – 525	337,1
WBC	15,1	19,2 ↑	22,5 ↑	17,8 ↑	10,8	$\times 10^3/\text{mm}^3$	5,4 – 15,3	11,5
Parametre	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Birim	Referans Değerler	Sağlıklı hayvanlar (n:10) (x̄)
RBC	6,36	6,3	6,1	4,8 ↓	6,9	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,2 – 8,06	6,63
HCT	37,7	45,2	41,3	26,1 ↓	45	%	29,8 – 57,5	43,04
MCV	69	68	69,2	79 ↑	66	μm^3	60 – 77	67,6
HGB	12,9	16,2	16,2	17,3	15,1	g/dL	12,4 – 19,1	15,94
MCH	23	22,3	22,8	18 ↓	21,3	Pg	19,5 – 24,5	21,4
MCHC	34,9	34,8	35,2	29 ↓	34	g/dL	31 – 36	33,1
PLT	256	501	501	411	220	$\times 10^3/\text{mm}^3$	160 – 525	337,1
WBC	22,7 ↑	16,6 ↑	43,1 ↑	23,1 ↑	16 ↑	$\times 10^3/\text{mm}^3$	5,4 – 15,3	11,5

Olguların Lökosit Formül Bulguları

Parametreler	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Referans Değerler
Nötrofil (Parçalı)	67	74 ↑	76 ↑	63	75 ↑	76 ↑	77 ↑	66	% 54 – 70
Lenfosit	21 ↓	15 ↓	17 ↓	28	17 ↓	15 ↓	14 ↓	29	% 25 – 33
Monosit	9 ↑	8 ↑	5	5	5	9 ↑	9 ↑	3	% 3 – 7
Eozinofil	2	2	2	3	3	0	0	2	% 0 – 5
Bazofil	1	1	0	1	0	0	0	0	% 0 – 1

Olgu 1'in Rutin Biyokimya Analizi

Parametreler	1. Gün	4. Gün	7. Gün	Birim	Sağlıklı hayvanlar (n:10) ($\bar{x}$)	Referans Değerler (Ref. Değ.)
Toplam protein (TP)	6,8	6,4	6,2	g/dL	6,64	5,8 – 7,9
Üre (BUN)	6 ↓	19	7	mg/dL	18,2	7 – 27
Kreatinin	0,6	0,6	0,3 ↓	mg/dL	0,9	0,6 – 1,4
Albumin	3,0	3,1	3,0	g/dL		2,3 – 4,0
ALP	4642 ↑	5345 ↑	5205 ↑	U/L	88,1	10 – 150
ALT	1254 ↑	938 ↑	913 ↑	U/L	54	4 – 91
Glikoz	88	83	77 ↓	mg/dL	102,3	79 – 126
Sodyum	145 ↓	141 ↓	146	mmol/L	149,6	146 – 156
Potasyum	4,4	4,3	5,1	mmol/L	4,36	3,8 – 5,1
Klor	108	102 ↓	104 ↓	mmol/L		107 – 125
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	18	19	21	mmol/L		14 – 24
Kalsiyum	10,7	11,4	11,0	mg/dL	10,34	9,6 – 11,6
Fosfor	4,5	5,3	5,5	mg/dL	5	2,5 – 6,2
Amilaz	967			U/L	675,5	167 – 1126
Lipaz	383			U/L	264,9	60 – 500
Kolesterol	1507 ↑	1455 ↑	1254 ↑	mg/dL	210,1	112 – 296
Toplam Bilirubin (TB)	8,8 ↑	9,5 ↑	8,9 ↑	mg/dL	0,33	0,0 – 0,9
Açlık Safra Asitleri (ASA)	150 ↑			μmol/L	4,3	0 – 9
Tokluk Safra Asitleri (TSA)	135 ↑			μmol/L	11,7	0,0 – 25

Olguların Rutin Biyokimya Analizi

Parametre	Birim	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Sağ. Hay. (n:10) ($\bar{x}$)	Ref. Değ.
TP	g/dL	4,1 ↓	6,3		6,4	6,8	6,7	8,3 ↑	5,6 ↓	7,9	6,64	5,8 – 7,9
BUN	mg/dL	5 ↓	12	102 ↑	7	11	14	37 ↑	23	12	18,2	7 – 27
Kreatinin	mg/dL	1,0	0,9	9,2 ↑	0,4 ↓	0,9	0,8	0,8	1,2	1,3	0,9	0,6 – 1,4
Albumin	g/dL	1,1 ↓	2,9		3,5	3,0	3,1	3,3	2,4	4,0		2,3 – 4,0
Globulin	g/dL	3,1	3,1		2,9			5,2 ↑	2,3 ↓	2,6		2,5 – 4,5
ALT	U/L	29	240 ↑	120 ↑	181 ↑	786 ↑	105 ↑	159 ↑	478 ↑	895 ↑	54	4 – 91
AST	U/L			79 ↑	69 ↑		22			108 ↑	34,3	9 – 48
ALP	U/L	140	534 ↑	161 ↑	261 ↑	3257 ↑	2090 ↑	457 ↑	1035 ↑	86	88,1	10 – 150
GGT	U/L		34 ↑			298 ↑		36 ↑				5 – 25
Glikoz	mg/dL	77 ↓	142 ↑	85	91	88	93	101	68 ↓	96	102,3	79 – 126
HCO ₃ ⁻	mmol/L		11 ↓									14 – 24
Na	mmol/L	147	149	132 ↓	148	132 ↓	155	149	153	152	149,6	146 – 156
K	mmol/L	3,8	3,6 ↓	2,9 ↓	4,1	4,4	4,9	4,9	2,9 ↓	3,8	4,36	3,8 – 5,1
Cl	mmol/L	116	131 ↑		122	98 ↓		102 ↓	122	112		107 – 125
Ca	mmol/L	7,5 ↓	9,1 ↓	10,7	10,7	10,7		7,5 ↓		11,1	10,34	9,6 – 11,6
P	mg/dL	2,6	4,2	16,7 ↑	5,8	4,5		5,8		3,4	5	2,5 – 6,2
Amilaz	U/L		951			967		439	1078		675,5	167 – 1126
Lipaz	U/L		1845 ↑			383		364	>6000 ↑		264,9	60 – 500
Kolesterol	mg/dL	67 ↓	235	242	261	871 ↑	365 ↑	185	235	161	210,1	112 – 296
TB	mg/dL	0,6	1,4 ↑	4,3 ↑	0,7	6,7 ↑	0,5	3,4 ↑	4,7 ↑	0,5	0,33	0,0 – 0,9
Amonyak	μmol/L				180 ↑							<30
ASA	μmol/L	75 ↑	82 ↑	56 ↑	78 ↑	82 ↑	3	115 ↑	57 ↑	17 ↑	4,3	0 – 9
TSA	μmol/L	80 ↑	76 ↑	62 ↑	189 ↑	114 ↑	14	128 ↑	88 ↑	43 ↑	11,7	0 – 25

Olguların İdrar Analizi

Parametreler	Olgu 1	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 10
Renk	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
Bulanıklık	Berrak	Berrak	Berrak	Berrak	Berrak	Bulanık
Dansite	1,010 ↓	1,015	1,020	1,010 ↓	1,017	1,026
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	7,0
Protein	Negatif	Negatif	++	Negatif	Negatif	+
Glikoz	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Keton	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Bilirubin	++++	+	+++	+++	Negatif	+
Kan	+	Negatif	+	Negatif	Negatif	Negatif

Olgu 4'ün Mikroskopik İdrar Analizi

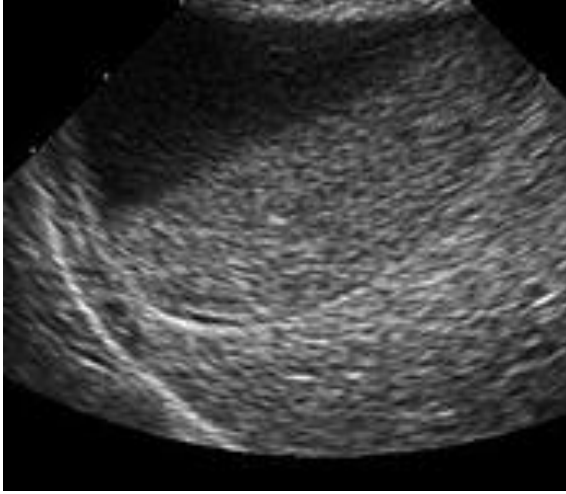
Parametreler	Her Sahada
Lökosit	Pozitif (+)
Eritrosit	Pozitif (++)
Bakteriler	Negatif
Maya Hücreleri	Negatif
Kalsiyum Okzalat Kristalleri	Negatif
Amorf Ürat Kristalleri	Negatif
Amorf Fosfat Kristalleri	Negatif
Triple Fosfat Kristalleri	Negatif
Granüler Silindir	Pozitif (+)
Hiyalin Silindir	Negatif

Olgu 2'nin Abdominal Sıvı Analizi

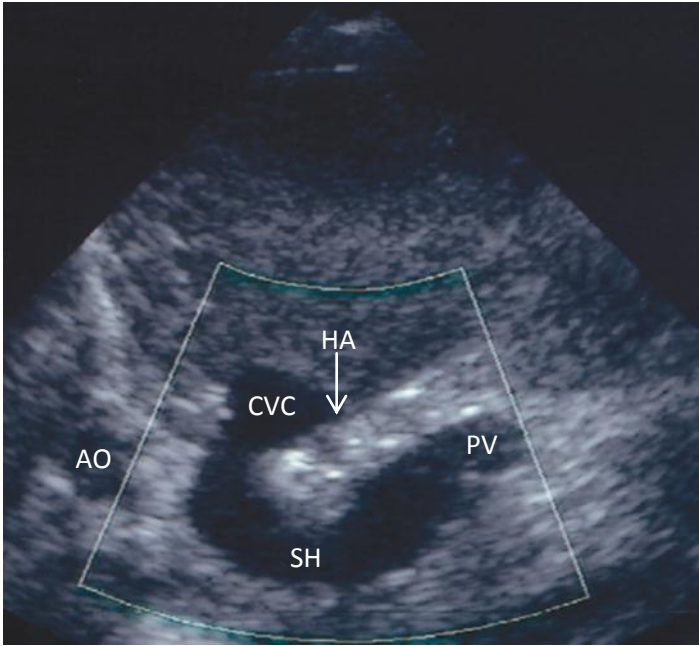
TP (g/dl)	1.0
NCC (Çekirdekli hücre sayısı) (/µl)	1500
Nötrofil (%)	62
Lenfosit (%)	20
Makrofaj (%)	18

Olgu 8'in Abdominal Sıvı Analizi

Renk	Kırmızımsı kahverengi
Toplam Protein	5,1 g/dL
RBC (Eritrosit)	292,000/µL
WBC (Lökosit)	86,200/µL
Nötrofil	%83
Mononükleer Hücreler	%17
Toplam Bilirubin	5 mg/dL

Ek 2**Olgulara Ait Ultrason, Röntgen ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları**

Olgu 1'in ultrason incelemesinde görülen; içerisinde çamur tarzı bir birikinti bulunan boyutları oldukça genişlemiş safra kesesi.



Olgu 5'in ultrason incelemesinde belirlenen Portal Vena'dan, kaudal vena kava'ya bağlı anormal bir ekstrahepatik şant (Aorta (AO), kaudal vena kava (CVC), şant (SH), portal vena (PV), hepatik arter (HA))



Hafif bir osteoarthritis'i bulunan Olgu 10'nun sağ diz ekleminin laterolateral radyografik görüntüsü



Olgu 10'nun sağ diz ekleminin dorsoventral radyografik görüntüsü

Olgularda Uygulanan Histopatolojik İncelemelerin Sonuçları

Histopatolojik Rapor	
Olgu 1	Kronik hepatitis (proliferatif safra yolları ve yangısal hücre infiltrasyonu mevcut) ve ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı.
Olgu 2	Nodüler hepatosellüler rejenerasyon, yaygın fibrozis ve nekrozis.
Olgu 5	Orta seviyede yaygın portal arteriyel hiperplazi ve hafif seviyede santrilobüler hidropik değişiklikler.
Olgu 7	Vakuolar Hepatopati
Olgu 10	Belirgin ve diffuz hidropik hepatosellüler dejenerasyon, portal bölgelerde safrayla tutarlı sarı granüler pigmetle dolu yaygın lenfosit, nötrofil ve makrofajlar.

Ek 3

Olguların Hikaye, Klinik İncelemesi, Tanı ve Sağaltım Aşamaları

Olgu 1 kliniğe, üç gündür iştahsızlık ve su içmeme şikayeti ile geldi. Hastanın genel durumu letarjik ve kanlı kusması mevcuttu. Bu bulgulardan evvel önceki veterineri bir hafta boyunca Ranitidine ve diüretik tedavisi uygulamış. Daha önce aşıları haricinde başka bir rahatsızlık için veteriner kliniğine gitmemiş. Ev yemeği ile besleniyordu. Klinik incelemesinde mukoz membranlar, deri ve göz sklerasında sarılık (Çiz. 3.1) tespit edildi. Gözle görülebilen abdominal bir anormallik bulunmamıştır. Ateş normal. Ultrason incelemesinde içerisinde çamurlaşma mevcut olan, genişlemiş bir safra kesesi (Ek 2) belirlenmiş ve laboratuvar analizlerinin (Ek 1) değerlendirilmesi sonucu tanı; kolestazis, muhtemel ekstrahepatik sarılık olarak konmuştur. Sağaltımı için kolesistektomi operasyonu yapıldı ve aynı anda karaciğer biyopsisi uygulandı, histopatolojik rapor Ek 2’de verilmiştir.

Eşkali melez, erkek ve 7 yaşında olan Olgu 2’nin son zamanlarda kilo kaybı ve genel durumunun letarjik olduğu söylenmiştir. Hastanın klinik incelemesinde kondisyonu zayıf (2/5), karnı sarkık durumdaydı ve asites mevcuttu. Hastaya ait hemogram, lökosit formülü, rutin biyokimya ve abdominal sıvı analizi ve histopatolojik inceleme raporu (Ek 2) sonucu doğrultusunda “Hepatik Sirozis” (son safhada kronik karaciğer hastalığı) tanısı konmuştur. Özellikle karaciğer fonksiyonunu belirleyen BUN, kreatinin ve albümin gibi değerlerin düşük olduğu durumlarda prognoz oldukça kötüdür. Hasta iki haftalık semptomatik tedaviye alınmış ancak bir süre sonra ölmüştür.

Olgu 3 kliniğe kusma şikayeti ile geldi. Ancak evde iki kedi ve bir köpek daha bulunduğu için hasta sahibi kusmanın ona ait olup olmadığından tam olarak emin değildi. Sahibine göre hasta son iki haftadır pek kendinde değil ve normale göre daha fazla nefes nefese kalıyordu. Klinik incelemesinde hastanın canlı ve atik olduğu görüldü. Torakolumbar bölgenin palpasyonunda ağrıya dayalı bir tepki oluştu. Bunun dışında herhangi bir anormallik bulunmadı. Yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu hepatik bir hastalık ve/veya pankreatitis şüphesi oluşmuştur. Bu şüphe üzerine daha ileri tanısal testler uygulanmıştır. Bu amaçla hastada köpek

pankreatik lipaz immunraktivite düzeyi; 440 µg/L (2,2 – 102,1 µg/L) olarak hesaplanmış; tripsin benzeri immun reaktivite (TLI); 170 µg/L (normal<50 µg/L) olarak bulunmuştur. Ayrıca ultrason incelemesinde intrahepatik safra kanallarında hafif bir genişleme de rapor edilmiştir. Neticede kolestazisle birlikte seyreden akut pankreatitis tanısı konmuştur. Laktatlı Ringer ile damar içi (Dİ) serum tedavisi ve yine damar yolundan sefalekssin antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Bir kaç gün sonra yapılan pankreas ve kan değerlerinde normale doğru bir ilerleme gözlemlenmiştir. Elektrolit dengeleri ise tamamen düzelmiştir. Düşük yağ içeren ve kolay sindirilebilir bir diyet kullanılması şartı ile hasta taburcu edilmiştir. Klinik tablo tedavinin yedinci gününde tamamen normale dönmüştür.

Olgu 4 kliniğe 3 gündür iştahsızlık, ayağa kalkamama, letarji, kusma ve kilo kaybı şikayetleriyle gelmiştir. Hastanın klinik incelemesinde gözleri içe çökük durumdaydı ki bu bize dehidrasyonu göstermektedir. Konjonktival mukoz membranlar ve karnın alt kısmında sarılık mevcuttu. Aynı zamanda karnın alt kısmında ve kuyruğun baş kısmında geniş eritematöz lezyonlar görüldü. Ateş; 39,4°C. Hasta devamlı lateral pozisyonda ve arka ayakları üzerinde duramıyordu. Klinik inceleme, kan ve idrar analizlerinin (Ek 1) de düşündürdüğü Leptospirozis hastalığının kesin tanısı için gerekli test uygulanmış ve sonuç pozitif çıkmıştır. LeptoSpira – Antijen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Testi: pozitif. Sağaltımında damar içi sıvı tedavisi, antiemetik ilaçların uygulanması gibi semptomatik tedaviler yapılmıştır. Leptospiral organizmalara yönelik yapılan antibiyotik tedavisi (Streptopenisilin, 40.000 IU/kg.) beş gün boyunca uygulanmıştır. Beş gün sonrasında hastanın genel durumunda ciddi oranda düzelme gözlemlenmiştir.

Altı aylık dişi bir Alman çoban köpeği olan Olgu 5'in hikayesinde hastanın son dört aydır periyodik olarak kendi etrafında dönmeleri (iki yönlü), letarjik durum ve zayıf düşme gibi şikayetleri vardı. Bu dönme nöbetleri sırasında sahibi köpeğinin huzursuzlandığını ve davranışlarında gariplik olduğunu söyledi. Şikayetlerin özellikle yemekten sonra arttığını fark etmiş ve bu tarz nöbetleri haricinde hastanın normal görüldüğünü belirtti. Hasta bu nöbetlerinden ilkinin 10 haftalıkken yaşamış ve o zaman gittikleri başka bir klinikte Dİ sıvı tedavisi ve %5 Dekstroz uygulaması ile

durumu düzeltilmiş. Sonrasında bir kaç kez tekrarlayan bulgularda, her seferinde aynı tedavi uygulanmış ve eve yollanmış. Bu arada hasta yaşamı boyunca hiç epilepsi nöbeti geçirmemiş. Kliniğe gelmesinden önceki en son nöbeti bir gün önce yaşamış. Klinikte dekstroz ve metronidazol tedavisine başlandı ve portosistemik şant (PSS) şüphelenildiğinden ileri tetkiklerin yapılmasına karar verilmiştir. Klinik muayenede hasta çıldırmışçasına bir davranış sergiliyordu ve bu arada görmediği de fark edildi. Gözün fundus muayenesi normaldi, ancak göz kırpma ve vestibulo – oküler reflekslerin iki gözde de olmadığı tespit edildi. Ateş: 37,5°C; nabız: 186/dakika ve solunum sayısı: 90/dakika olarak hesaplandı. Laboratuvar incelemesi sonrası (Ek 1) PSS şüphesi artmıştır ve ultrason incelemesi sonucu da ekstrahepatik şant belirlenmiş (Ek 2) ve tanı PSS olarak konmuştur. Bu inceleme sırasında alınan biyopsi örneği histopatolojik olarak incelenmiş ve sonucu Ek 2’de verilmiştir. Sağaltımında D.İ. isolyte serum ve %5 dekstroz serum, laktüloz enema (5 ml. Laktüloz + 10 ml. Su), Neomisin 25 mg (ağızdan (PO), 8 saatte bir), Laktüloz 2 ml. (PO, 8 saatte bir) kullanılmıştır. Hastanın genel durumu kontrol altına alınmıştır.

Eşkali Çizelge 2.1’de verilmiş olan Olgu 6; 3 gündür yememe ve su içmeme şikayeti ile kliniğe geldi. Durumu oldukça letarjik ve kanlı kusması mevcuttu. Mukoz membranlar, deri ve göz sklerasında sarılık tespit edildi. Abdominal şişkinlik gözlemlendi. Karın duvarı oldukça gergin ve dispnea mevcut. Hasta aynı zamanda dehidreydi. Ateş 40°C. Röntgende hepatomegali ve karaciğer kenarlarının yuvarlaklaştığı, ultrason incelemesinde ise hiperkoik ve normal bir doku görüntüsü bulunmayan karaciğerin safra kesesinin içerisinde çamurlaşma ve boyutlarının oldukça büyümüş olduğu rapor edilmiştir. Bu rapor doğrultusunda Kolestazis, (muhtemelen ekstra hepatik) sarılık tanısı konulmuştur. Hastanın genel durumu operasyon için uygun bulunmamıştır. Öncelikle genel durumu toparlamak ve var olan enfeksiyonu düzeltmek için semptomatik ve antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Fakat hasta daha da kötüleşerek bir haftanın sonunda ölmüştür.

Genel özellikleri Çizelge 2.1’de verilen Olgu 7, kliniğe son dokuz aydır süren polidipsi ve poliüri şikayeti ile gelmiştir. Ayrıca hasta sahibi gövdenin alt kısmında git gide artan bir kıl dökülmesi olduğunu da fark ettiğini söylemiştir. Kaşınma şikayeti bulunmamaktadır. Bu şikayetleri dışında hareketli ve iştahı normal olduğu

söylenmiştir ancak son zamanlarda sık sık nefes nefese kalma durumlarından söz edilmiştir. Bütün aşıları mevcut ve düzenli parazit tedavisi yapılmaktadır. Hasta klinikteyken yine nefes nefeseydi ve ateşi 39°C idi. Klinik muayenede karın şişkin olması doğrultusunda karaciğer büyümesinden (hepatomegali) şüphelenilmiştir. Palpasyonda bir sıvı birikimi hissedilmemiştir. Bilateral, simetrik hafif bir alopesi ve hafif generalize seboraik dermatitis gözlemlenmiştir. Karnın altında deri oldukça incelmışti ve derideki damarlanma rahatlıkla görülmüştür. Abdominal ultrason muayenesinde karaciğer genişlemiş ve hiperkoik olduğu rapor edilmiştir ve alınan biyopsi örneğinin histopatolojik raporu Ek 2’de verilmiştir. Laboratuvar analizlerinin de (Ek 1) değerlendirilmesi üzerine, karaciğer probleminden önce hiperadrenokortikoizm olasılığını kontrol etmek için hastaya ACTH stimülasyon testi uygulanmıştır. Buna göre; ACTH uygulama öncesi kortizol seviyesi; 2,0 µg/dl (normal: 1,0 – 11,0 ug/dl) ve ACTH uygulama sonrası kortizol seviyesi; 29 µg/dl (normal: ≤ 24 ug/dl) olarak hesaplanmıştır. Böylece tanı hipofize bağlı hiperadrenokortikoizm (Cushing’s Sendromu) olarak konmuştur. Hastada Ketokonazol kullanımına başlanmıştır. Üç hafta sonrasında tekrar ACTH stimülasyon testi tekrarlanmış ve buna göre sonuç; Pre-kortizol değeri; 1,6 µg/dl ve Post-kortizol değeri: 3,2 µg/dl olarak ölçülmüştür.

On bir yaşında erkek bir Dachshund olan Olgu 8, kliniğe iki gündür süren iştahsızlık ve halsizlik şikayeti ile gelmiştir. Ayrıca kliniğe getirildiği gün ishal ve kusma da başladığı belirtilmiştir. Hastanın üç yıllık bir yangılı bağırsak hastalığı (IBD) bulunmaktadır. Hasta sahibi özel diyetle durumu kontrol altına alındığını söylemiştir. Klinik incelemede hastanın dehidre ve karın bölgesinin şişkin olduğu belirlenmiştir. Abdominal palpasyonda ağrı olduğu anlaşılmış ve taşikardi saptanmıştır. Ateş; 39,2°C, nabız; 176. Abdominal sıvı analizi (Ek 1) ve diğer laboratuvar analizlerinin de doğrultusunda biliar efüzyonun gerçekleştiği anlaşılmış ve “Biliar Peritonitis” tanısı konmuştur. Abdominal efüzyonun histolojik olarak incelenmesinden sonra safranin karın boşluğuna aktığı ve peritonitise neden olduğu belirlenmiştir, hasta hemen ameliyata alınıp yırtılmış olan safra kesesi çıkartılmıştır. Operasyon sırasında karın duvarından swap örneği de alınmıştır. Yapılan analiz sonucu Korinebakteriyum üremesi görülmüştür. Dört gün sonra ALP, ALT normal

değerlerine yaklaşmışken, GGT normale dönmüş, iki ay sonra ise hastanın kan değerleri tamamen düzelmiştir.

Çizelge 2.1’de eşkali verilmiş olan Olgu 9; akut şeklinde başlayan kusma ve ciddi depresyon şikayetleri ile gelmiştir. Sahibi son 24 saat içinde 6 – 7 kez kustüğünü belirtmiştir. Klinik muayenede çevreye olan ilgisi mevcut olduğu görülmüştür. Ağız mukozası koyu pembe renkte ve kapillarların yeniden dolum zamanı 2 saniyeden fazla olarak saptanmıştır. Ateş: 39,3°C. Nabız 160, solunum yüzeysel ve sayısı 36 ölçülmüştür. Dehidrasyon orta derecede mevcutken, kalp ve solunum oskültasyonu normal duyulmuştur. Abdominal palpasyonda ağrı nedenli bir tepki verilmiş ve karın duvarının gerginliği hissedilmiştir. Hastanın laboratuvar incelemesi sonucu karaciğer ve/veya pankreası ile ilgili bir rahatsızlık şüphesi oluşmuş ve bunun üzerine köpek pankreatik lipaz immunreaktivite analizi yapılarak aktivitesi 290 µg/L (2,2 – 102,1 µg/L) olarak hesaplanmıştır. Bunun üzerine hayvanda ekstrahepatik kolestazis ile seyreden akut pankreatitis tanısı konmuştur. Antibiyotik ve semptomların tedavisi başlanmıştır. Tedavinin dördüncü gününde genel durumu toparlanan hastanın tedavisi 10. günde bitirilmiştir. Evde özel diyet ile takibine devam edilmiştir.

Altı yaşında erkek bir Labrador Retriever olan Olgu 10, daha önce arka sağ ayağında topallık şikayeti ile veterinerine gitmiş. Kalça ve diz ekleminin röntgen sonuçları normal çıkmış ve hastada glikozamin ve rimadil® (100mg PO, günde 2 kez) tedavisine başlanmış. Tedavinin başlamasından 10 gün sonra hasta safra kusmaya, iştahı azalmaya başlamış ve letarjik bir hal almış.

Kliniğe geldiğinde ilk olarak abdominal röntgen çekilmiş, hemogram ve ALT değerlerine bakılmıştır. ALT değerinin 779 U/L (normal: 4 – 91) olması dışında, röntgen ve hemogram sonuçları normal çıkmıştır. Hastaya 2 gün boyunca metaklopramit ve D.İ. sıvı tedavisi uygulandıktan 2 gün sonra ALT değeriyle beraber açlık ve tokluk serum safra asitlerine de bakılmıştır. ALT değeri; 900 U/L değerlerine yükselmiş, serum safra asitlerinden açlık; 33 µmol/L (normal: 0-9), tokluk; 58 µmol/L (normal: 0-20) değerlerinde çıkmıştır. Bunun üzerine daha ileri testlerin uygulanmasına karar verilmiştir. Klinik incelemede ateş: 39°C, dakikada solunum sayısı: 54 (normal değer: 10 – 20), nabız normal olarak ölçülmüştür. Üzerinde pire

olduğu gözlemlenmiş, ayrıca sağ dizde sıvı birikiminden şüphelenilmiştir. Hikaye, laboratuvar (Ek 1), radyolojik (Ek 2) ve histopatolojik inceleme (Ek 2) raporunun değerlendirilmesi sonucu, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAID) Rimadil®'in kullanımına bağlı hepatik zehirlenme tanısı konmuştur. Glikozamin ve rimadil tedavisi kesildikten sonra, osteoartritis için amoksisilin tedavisine başlanmıştır. İki gün sonra letarji ve iştahın azalması bulguları daha iyiye doğru gitmiş, bir ay sonra ise yapılan kontrol testlerinde karaciğer değerleri normale dönmüştür.

Ek 4

**Klinik Olarak Sağlıklı Görünen (Kontrol) Hayvanların Bireysel Hemogram ve
Rutin Biyokimya Analiz Sonuçları**

**Klinik Olarak Sağlıklı Görünen (Kontrol) Hayvanların Bireysel Hemogram
Sonuçları**

Parametreler	Kontrol 1	Kontrol 2	Kontrol 3	Kontrol 4	Kontrol 5	Referans Değerler
RBC (x 10 ⁶ /mm ³)	6,31	7,2	7,4	6,2	7,8	5,2 – 8,06
HCT (%)	44	31,5	32,1	42,3	52,3	29,8 – 57,5
MCV (µm ³)	70	68	63	68	71	60 – 77
HGB (g/dL)	14,7	14,3	13,3	17,3	16,7	12,4 – 19,1
MCH (pg)	23	21	20,7	21,2	20,5	19,5 – 24,5
MCHC (g/dL)	33	35	31	32	34	31 – 36
PLT (x 10 ³ /mm ³)	254	327	179	352	302	160 – 525
WBC (x 10 ³ /mm ³)	13,9	11,3	7,1	11,9	8,9	5,4 – 15,3
Parametreler	Kontrol 6	Kontrol 7	Kontrol 8	Kontrol 9	Kontrol 10	Referans Değerler
RBC (x 10 ⁶ /mm ³)	5,9	6,5	6,1	6,7	6,2	5,2 – 8,06
HCT (%)	40,2	48,1	45,9	46,8	47,7	29,8 – 57,5
MCV (µm ³)	64	71	69	70	62	60 – 77
HGB (g/dL)	17,2	15,5	15,8	16,5	18,1	12,4 – 19,1
MCH (pg)	20,3	22,1	23,1	19,1	23,1	19,5 – 24,5
MCHC (g/dL)	35	32	33	31	35	31 – 36
PLT (x 10 ³ /mm ³)	445	420	441	412	239	160 – 525
WBC (x 10 ³ /mm ³)	10,2	12,5	8,9	12,7	14,1	5,4 – 15,3

Klinik Olarak Sağlıklı Görünen (Kontrol) Hayvanların Bireysel Rutin Biyokimya Analiz Sonuçları

Parametreler	Kon. 1	Kon. 2	Kon. 3	Kon. 4	Kon. 5	Kon. 6	Kon. 7	Kon. 8	Kon. 9	Kon. 10	Ref. Değ.
TP (g/dL)	6,3	6,8	6,0	7,1	6,9	5,9	7,2	7,7	5,9	6,6	5,8 – 7,9
BUN (mg/dL)	22	21	14	26	19	9	16	23	21	11	7 – 27
Kreatinin (mg/dL)	1,0	0,8	0,6	1,3	1,1	1,0	0,8	0,9	0,8	0,7	0,6 – 1,4
ALT (U/L)	49	32	52	32	86	75	66	77	23	48	4 – 91
AST (U/L)	30	22	29	45	32	40	43	41	22	39	9 – 48
ALP (U/L)	132	84	115	69	90	79	139	64	61	48	10 – 150
Glikoz (mg/dL)	126	82	88	90	112	96	113	82	115	119	79 – 126
Na (mmol/L)	151	150	147	147	153	152	148	151	147	150	146 – 156
K (mmol/L)	3,9	4,6	5,0	4,8	4,0	5,0	4,2	4,0	4,1	4,0	3,8 – 5,1
Ca (mg/dL)	9,6	10,5	9,9	10,3	11,2	9,7	10,7	11,2	9,9	10,4	9,6 – 11,6
P (mg/dL)	5,1	4,4	4,8	5,9	6,0	3,1	5,3	6,0	4,3	5,1	2,5 – 6,2
Amilaz (U/L)	871	685	746	982	464	678	872	350	325	784	167 – 1126
Lipaz (U/L)	123	237	370	334	245	89	339	403	88	421	60 – 500
Kolesterol (mg/dL)	261	228	149	190	213	259	194	230	150	227	112 – 296
TB (mg/dL)	0,2	0,3	0,5	0,7	0,5	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2	0,0 – 0,9
ASA (μmol/L)	3	2	6	2	4	8	2	6	4	6	0 – 9
TSA (μmol/L)	12	7	16	8	11	17	9	11	13	13	0,0 – 25

Ek 5

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

16/12/2009

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ :16/12/2009
TOPLANTI NO :2009-52
DOSYA NO :2009-220
KARAR NO :2009-52-263

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Arif Altıntaş'ın araştırma yürütücüsü olduğu "Köpeklerde karaciğer ve safra kanalları hastalıklarında serum safra asitleri düzeylerinin klinik tanı ve prognozdeki önemi" başlıklı çalışmaları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunda incelenmiş, yapılan inceleme sonucunda çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre uygun bulunarak onaylanmasına, katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLININ AYNIĞIDIR
16/12/2009


Prof. Dr. Hakan YARDIMCI
Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı: Sevgi Negiş

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 28.10.1985 Uyruğu: T.C.
Medeni Durumu: Bekar

İletişim adresi: Dikilitaş Çıkmazı Sk. Derya Apt. No:1/4 Dikilitaş Mh.
Beşiktaş/İSTANBUL.

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans öğrencisi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mezunu (2009)

Bologna Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nin cerrahi, dahiliye ve doğum kliniklerinde zorunlu stajyer eğitimi (04.07 – 29.08.2008).

Kosice Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde (Slovakya) Erasmus öğrencisi olarak 4. sınıf öğrenimi (2007 – 2008 güz ve bahar dönemi)

İstanbul Arnavutköy Korkmaz Yiğit Anadolu Lisesi (Lise Öğrenimi)

İstanbul Dikilitaş Mehmetçik İlköğretim Okulu (Ortaokul Öğrenimi)

İstanbul Levent Yıldız Koleji (İlkokul Öğrenimi)

Yabancı Dil: İngilizce, İtalyanca.

III- Mesleki Deneyimi

İstanbul'da Mermaid Veteriner Kliniği'nde 01.07.05 – 01.09.05 ve 01.07.2006 – 01.09.2006 tarihleri arası yaz stajı.

Ankara'da Sempatı Veteriner Kliniği'nde 8 ay veteriner hekimlik. (05.10.09-06.06.10)

01.09.10'dan bu yana Fulya Veteriner Polikliniği'de veteriner hekim.

IV- Bilimsel Etkinlikler

Seminer: Etçillerde Hepatobiliar Sistemin Patofizyolojisi (2010/11 – Bahar)