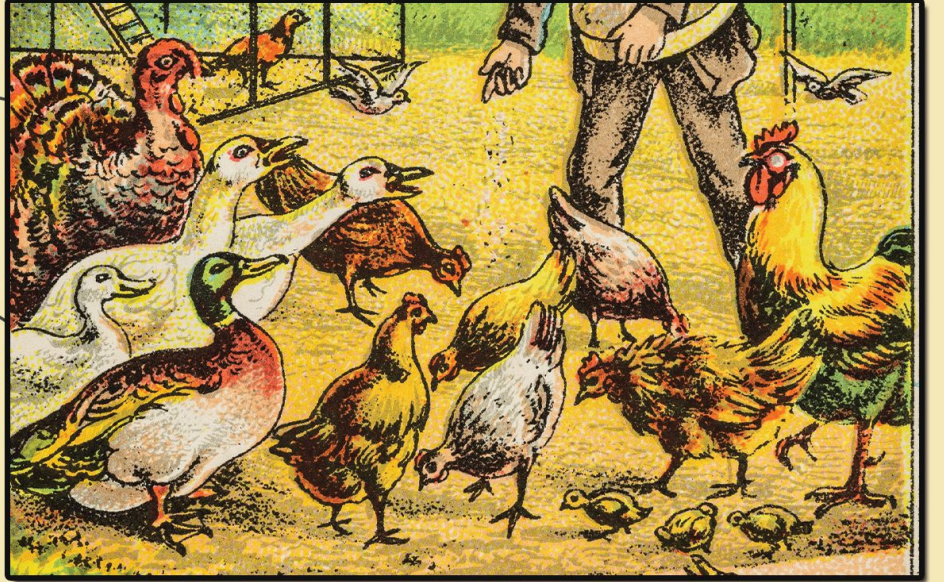


Veteriner İ Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar



Editörler

Mustafa KABU

Akın KIRBAŞ



LIVRE DE LYON

2024

Veteriner Hekimliği

Veteriner İ Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Mustafa KABU & Akın KIRBAŞ



LIVRE DE LYON

Lyon 2024

Veteriner İ Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Mustafa KABU & Akın KIRBAŞ



LIVRE DE LYON

Lyon 2024

Veteriner İç Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar

Editors • Mustafa KABU • ORCID: 0000-0003-0554-7278

Akın KIRBAŞ • ORCID: 0000-0001-9159-3240

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2024, Lyon

e-ISBN: 978-2-38236-659-2

DOI Number: 10.5281/zenodo.10869387

copyright © 2024 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.



Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Veteriner Hekimlik yalnızca hayvan sağlığı ile değil aynı zamanda hayvansal gıdaların uygun şekilde insan tüketimine sunulması ve dolayısıyla halk sağlığı ile doğrudan ilişkili bir meslek grubudur. Sağlıklı insan, sağlıklı hayvan ve sağlıklı bir dünya için çalışan Veteriner Hekimlik mesleği etik değerlere bağlı bilimsel yaklaşımlarla sağlık alanında hizmet sunmaktadır. Veteriner Hekimlik mesleği, fizyolojik, metabolik ve anatomik olarak farklı birçok hayvan türü ile ilgilenmektedir. Bu türler arasında kanatlılar, memeliler, sürüngenler, sıcakkanlılar, soğukkanlılar, kara hayvanları ve deniz hayvanları gibi çok geniş yelpazede hizmet vermektedir. Bu canlıların her birinin sağlıklı yaşam alanlarının oluşturulması ekosistem içerisinde önemli yer tutmaktadır. Ekonomik değeri olan büyük baş, küçükbaş ve kümes hayvanları gibi evcil hayvanların yanı sıra pet hayvanları da insan hayatında büyük bir yeri kaplamaktadır. Veteriner İç Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar adlı kitap 17 bölümden oluşmaktadır ve Veteriner İç Hastalıklarında farklı alanlarda çalışan değerli yazarlar tarafından hazırlanmıştır. Kitapta, **“kedilerde böbrek yetmezliği, köpeklerde miyokarditise neden olan enfeksiyöz etkenler, kedi ve köpeklerde diabetes mellitus, obezitenin metabolizma üzerine etkileri, ishallerde buzağularda akut renal hasarın tanısında renal biyobelirteçlerin önemi, kedilerin enfeksiyöz peritonitisi, kanın idiyopatik epilepsi, kedi ve köpeklerde pankreas hastalıklarında tanı ve tedavi yöntemleri, koyun ve keçilerin meadi-visna enfeksiyonları, obezitede adipokinler, kedi ve köpeklerde kardiyak hastalıklara klinik yaklaşım ve kardiyak biyobelirteçler, köpeklerde pulmoner hipertansiyon, hiperlipidemili köpek ve kedilerin beslenme yönetimi, kedi ve köpeklerde porto sistemik şant, kalsiyum metabolizması bozuklukları, kedilerde triaditis hakkında güncel bilgiler ve köpeklerde atopik dermatit”** gibi güncel konular ele alınmaktadır. Bu kitabın amacı küçük hayvan ve ruminant hekimliğinde önem arz eden hastalıklar üzerine güncel bilgiler sunmak ve gelecekte yapılacak olan bir takım araştırmalara ışık tutmaktır. Mevcut kitaptaki her bölüm güncel araştırmalar ışığında ele alınmıştır.

Alanında uzman akademisyenler tarafından yazılan ilgili bölümler Veteriner İç Hastalıklarında güncel gelişmeleri yakından takip eden okuyucular için faydalı bir kaynak olabileceği kanısındayız ve kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına teşekkür ederiz.

Mesleki saygılarımızla

Prof. Dr. Mustafa KABU

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları AD-Afyonkarahisar

ORCID:0000-0003-0554-7278

Doç. Dr. Akın KIRBAŞ

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları AD-Erzurum

ORCID:0000-0001-9159-3240

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. KEDİLERDE BÖBREK YETMEZLİĞİ	1
<i>Halil İbrahim GÖKCE & Habibe ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM II. KÖPEKLERDE MİYOKARDİTİSE NEDEN OLAN ENFEKSİYÖZ ETKENLER	29
<i>Damla YILDIRIM & Mustafa KABU</i>	
BÖLÜM III. KEDİ VE KÖPEKLERDE DİABETES MELLİTUS	45
<i>İşinsu AYTÖP & Mehmet Çağrı KARAKURUM</i>	
BÖLÜM IV. OBEZİTENİN METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ	77
<i>Berkay OLGÜNER & Nuri MAMAK</i>	
BÖLÜM V. İSHALLİ BUZAĞILARDA AKUT RENAL HASARIN TANISINDA RENAL BİYOBELİRTEÇLERİN ÖNEMİ	99
<i>Akın KIRBAŞ</i>	
BÖLÜM VI. KEDİLERİN İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİ	117
<i>Halil İbrahim GÖKCE & Günnur ÇELEBİ</i>	
BÖLÜM VII. KANİN İDİYOPATİK EPİLEPSİ	135
<i>Güvenç GÖKALP</i>	
BÖLÜM VIII. KEDİ VE KÖPEKLERDE PANKREAS HASTALIKLARINDA TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	147
<i>Murat EFE & Ahmet Cihat TUNÇ</i>	
BÖLÜM IX. KOYUN VE KEÇİLERİN MAEDİ-VİSNA ENFEKSİYONLARI	171
<i>Emre SAYAR & Emre TÜFEKÇİ & Gencay EKİNCİ</i>	
BÖLÜM X. OBEZİTEDE ADİPOKİNLER	183
<i>Berkay OLGÜNER & Nuri MAMAK</i>	

BÖLÜM XI.	KEDİ VE KÖPEKLERDE KARDİYAK HASTALIKLARA KLİNİK YAKLAŞIM VE KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER	203
	<i>Serkan BOZACI & Abuzer ACAR</i>	
BÖLÜM XII.	KÖPEKLERDE PULMONER HİPERTANSİYON	233
	<i>Zeynep BİDECI & Durmuş Fatih BAŞER & Turan CİVELEK</i>	
BÖLÜM XIII.	HİPERLİPİDEMİLİ KÖPEK VE KEDİLERİN BESLENME YÖNETİMİ	247
	<i>Reyda ŞIKLAROĞLU & Hasan Altan AKKAN & Mehmet KARACA</i>	
BÖLÜM XIV.	KEDİ VE KÖPEKLERDE PORTOSİSTEMİK ŞANT	259
	<i>Yakup Can ÖZTÜRK & Mustafa KABU</i>	
BÖLÜM XV.	KEDİ VE KÖPEKLERDE KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	285
	<i>Mehmet Çağrı KARAKURUM & Işınsu AYTOP</i>	
BÖLÜM XVI.	KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT	307
	<i>Durmuş Fatih BAŞER & Zülal YALÇINKAYA</i>	
BÖLÜM XVII.	KEDİLERDE TRİADİTİS HAKKINDA GÜNCEL BİLGİLER	317
	<i>Murat ARIKAN & Ramazan YILDIZ</i>	

BÖLÜM I

KEDİLERDE BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kidney Failure in Cats

Halil İbrahim GÖKCE¹ & Habibe ÖZDEMİR²

¹(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: higokce@mehmetakif.edu.tr

ORCID: 0000-0002-4458-6671

²(Vet. Hek.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: habibeozdemir2612@gmail.com

ORCID: 0009-0004-5078-7769

1. Giriş

Böbrek hastalıkları veteriner hekimlikte sağaltımının zorluğu ve uzun zaman alması nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Özellikle ileri yaştaki kedilerde, kronik böbrek yetmezliğine yol açan ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ön plandadır ve on yaşından büyük kedilerin %50' sine yakın bir bölümünde bu tür böbrek hastalıkları görülmektedir (1). Böbrek hastalıkları çoğunlukla subklinik olup normal böbrek yapısındaki ve fonksiyonundaki herhangi bir sapmayı ifade eder. Böbrek yetmezliği akut ve kronik olmak üzere iki forma ayrılır. Akut böbrek yetmezliği çoğu zaman iskemik ya da toksik nedenlerden dolayı oluşur ve böbreğin tübüler bölümünü etkileyip; aniden gelişen oligüri ya da anüri ve azotemi ile karakterize olur. Kronik böbrek yetmezliği ise birçok kronik böbrek hastalığı ya da düzensizlikler sonucu oluşur ve böbreğin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Üremi ile ilgili bulguların uzun süreli olmasıyla karakterize olan kronik yetersizlik daima geri dönüşümsüzdür. Akut böbrek yetmezliği ise tedavi edilebilir ve reversibl özellik gösterir (2,3). Bu nedenle böbrek hastalıklarında erken teşhis ve tedavi çok önemlidir (3).

2. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

Akut böbrek hasarı 4 aşamada gerçekleşmekte olup ilk aşama böbreklerde patolojik hasar başladığında ve böbreklere verilen hasar sırasında ve sonrasında meydana gelir. İkinci aşama, iskemi, hipoksi, enflamasyon ve hücrel hasarın devam ederek hücrel apoptoz, nekroz veya her ikisine birden yol açtığı yayılma aşamasıdır. İlk iki aşamada klinik ve laboratuvar bulguları belirgin olmayabilir. Üçüncü aşama azotemi, üremi veya her ikisi ile karakterizedir ve günler veya haftalarca sürebilir. İdrar üretimi oldukça değişken olmasına rağmen bu aşamada oligüri veya anüri gelişebilir. Dördüncü aşama iyileşmedir, bu süre zarfında azotemi düzelir ve renal tübüller onarılır. Renal tübüller fonksiyonun kısmi restorasyonu ve birikmiş solütlerin ozmotik diürezinin bir sonucu olarak bu aşamada belirgin poliüri meydana gelebilir. Böbrek fonksiyonu normale dönebilir veya hayvanda rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu kalabilir. Akut böbrek hasarının poliürik iyileşme fazında görülenlere benzer anormallikler ile karakterize olan non-azotemik böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Prognoz, büyük ölçüde hastalığın nedenine bağlı olup, akut böbrek yetmezliğinin yönetiminde nedeni mümkün olduğunca erken belirlemek önemlidir (4,5).

2.1. Etiyoloji

Kedi hastalarının yaklaşık üçte birinde akut böbrek hasarının kesin nedeni belirlenemezken, tedavi ve prognoz üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle etiyolojiyi belirlemek önemlidir. Akut böbrek yetmezliği ile sonuçlandığı bilinen çeşitli etiyojik faktörler arasında hastaların %50' den fazlasında tetikleyici neden toksinlerdir. En yaygın karşılaşılan toksinler arasında zambaklar, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), etilen glikol (EG), aminoglikozitler, doksorubisin, D vitamini ve siyanürik asit gibi gıda kontaminantları yer almaktadır. Akut böbrek hasarı için diğer olası etiyojiler arasında iskemik yaralanmalar, üst üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit), neoplazi, uzamış üretral obstrüksiyon ve sepsis yer almaktadır (4,5).

2.1.1. Toksik Nefropati

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID); terapötik etkilerini, prostaglandinlerin üretimini durdurmak için siklooksijenaz enzimleri COX-1 ve/veya COX-2'nin inhibisyonu yoluyla gösterirler. COX-1 yapısal olarak ekspresye edilir ve böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organlarda normal fizyolojik işlevler için gerekli olan prostaglandinlerin üretiminde yer alır. COX-2 ekspresyonu, bakteriyel endotoksinler, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenebilir. COX-2'yi inhibe eden NSAID'lerin uygulanması,

özellikle dehidrasyon görülen hastalarda böbrek hasarına neden olabilir. NSAID kullanımıyla ilişkili böbrek tahribatı, renal kan akımının azaldığı zamanlarda bu prostaglandin yolunun kesintiye uğramasından kaynaklanır, bu da renal perfüzyonun azalmasına ve bunu takiben iskemik nefroza neden olur. Tüm NSAID'ler, rapor edilen COX- seçiciliğine bakılmaksızın böbrek fonksiyonu için bu riski taşımaktadır (6).

Etilen Glikol; Etilen glikol antifriz ve diğer endüstriyel solventlerde bulunan oldukça nefrotoksik bir maddedir. Kedilerin etilen glikolün toksik etkilerine köpeklerden daha duyarlıdır ve 1,4 ml/kg kadar tüketenlerde ciddi ve yaşamı tehdit edici böbrek hasarı görülebilir. Etilen glikol karaciğerde alkol dehidrojenaz tarafından metabolize edilir ve parçalanır. Glikoaldehit, glikolat, glioksilat ve oksalat dahil olmak üzere çeşitli toksik metabolitlere indirgenir. Toksikite, bu metabolitlerin tübüler epitel üzerindeki doğrudan etkilerinin yanı sıra renal tübüler lümen ve interstisyumda kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesi sonucu gelişir. Ana bileşik midede hızla emilir ve kedilerde kan konsantrasyonu alımından sonraki 1 saat içinde zirve yapar. Neredeyse tamamen metabolize olur ve yaklaşık 24 saat içinde atılır (7). Laboratuvar bulguları arasında serum ozmolalitesinde anyon açığına artış, metabolik asidoz; kalsiyum oksalat monohidrat kristalürisi; ozmotik diürez, izostenüri; hipokalsemi ve hiperglisemi yer almaktadır. Tedavi edilmezse azotemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve oligüri/anüri gelişmektedir (7).

Aminoglikozitler; Pek çok ilaç nefrotoksisteye neden olma potansiyeline sahiptir, ancak aminoglikozitler en bilinenleridir. Bu ilaçlar, proksimal tübüler hücrelerde doğrudan hasar ve ardından tübüler nekroz yoluyla akut böbrek yetmezliğine neden olurlar. Nefrotoksisteye için risk faktörleri arasında aminoglikozid tipi, yüksek serum seviyeleri, kümülatif doz, uygulama süresi ve sıklığı, furosemid veya diğer nefrotoksik ilaçların eşzamanlı kullanımı, hipoalbuminemi, hipovolemi ve önceden var olan böbrek hastalığı yer almaktadır. Toksikite riskini azaltmak için, önceden böbrek hastalığı olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalı ve uygulamadan önce yeterli hidrasyon ve hacim resüsitasyonu sağlanmalıdır. Sıvılarla birlikte günde bir kez ve mümkünse 5-7 günden fazla verilmemelidir. Uygulamadan önce ve uygulama boyunca taze idrar sedimentleri izlenmeli, böylece silindirler fark edilirse ilaç kesilmelidir (6).

2.1.2. İskemik Nefropati

Akut böbrek yetmezliği olan kedilerde böbrek hasarının diğer bir yaygın nedeni iskemidir. Bu tür hasar hipotansif olaylardan (örn. genel anestezi), hipovolemiden (örn. şok, kanama, ciddi dehidrasyon/hacim kaybı)

ve tromboembolik hastalıklardan kaynaklanabilir. Böbrekler normalde kalp debisinin yaklaşık %20-25' ini alır ve bu nedenle iskemik hasarlara karşı oldukça hassastır. Otoregülasyon, ortalama arter basıncı 80 mmHg' ye kadar düşse bile renal perfüzyonun korunmasına izin verir. Bu perfüzyonun idame ettirilmesi, glomerüler filtrasyonu sürdürmek için çoğunlukla prostaglandinlerin aracılık ettiği, afferent glomerüler arterioller direncin düşmesi yoluyla gerçekleşir. Anjiyotensin II ayrıca, glomerüler filtrasyonun korunmasına yardımcı olan efferent arteriyolün daralmasına neden olur. Sistemik kan basıncı düşmeye devam ederse, endojen vazokonstriktörler sonunda afferent arteriyolar direncin artmasına ve ardından GFR' de azalmaya ve tübüleri perfüze eden post-glomerüler kan akışına neden olacaktır. Sonunda, tübüler hasar, hücre dökülmesine ve tübüler tıkanmaya, bozulmuş sodyum geri emilimine, lümen içeriğinin geri sızmasına, hücre ödeme ve döküntülerin oluşumuna neden olur (8).

2.1.3. Obstrüktif Nefropati

İdrar yolu tıkanıklığı, üretra, ureterler veya renal pelvislerin tıkanması yakut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Tıkanmanın olası nedenleri arasında taşlar (en yaygın olarak kalsiyum oksalat), kurumuş katılaşmış kan taşları, kan pıhtıları, mukus tıkaçları, striktürler veya idrar yolu lümenini tıkayan veya sıkıştıran neoplastik kitleler yer alır. İdrar akışı engellendiğinde, glomeruler filtrasyonda hızlı bir azalma, iltihaplanma ve ödem gelişimi olur. Bu devam ederse, sonunda tübüler atrofi, fibroz ve apoptoz gelişir. Tıkanıklık sadece bir böbreği etkiliyorsa ve diğeri normal çalışıyorsa, kontralateral böbrek telafi etmek için hipertrofiye uğrar ve bu süreç fark edilemeyebilir (6,9).

2.1.4. Neoplastik Nefropati

Lenfoma ve adenokarsinom kedilerde en sık görülen böbrek tümörleridir. Diğer tümörler arasında ise geçiş hücreli karsinom, nefroblastom, hemanjiyosarkom ve adenom bulunmaktadır (6,10).

2.1.5. İnfeksiyöz Nefropati

Piyelonefrit, kedilerde akut-kronik böbrek hastalıklarında sık görülmekte olup akut böbrek hasarı ile başvuran tüm hastalarda idrar kültürü yapılmalı ve sonuç gelene kadar antibiyotik başlanmalıdır. Ancak gizli enfeksiyon olasılığı göz önüne alındığında, tedaviye pozitif yanıt, idrar kültürü negatif olan olgularda tedaviye 6-8 hafta devam edilmesi için bir gösterge olabilir. Piyelonefrit alt üriner sistem enfeksiyonlarında ikincil olarak gelişmekle birlikte bakterilerin

hematojen yayılımı da renal kolonizasyona neden olabilir. Kedilerde piyelonefrit olgularında en sık izole edilen bakteriyel patojenler arasında *Escherichia coli* ve *Enterococcus* türleri yer almaktadır. Bazı virüslerde, özellikle herpesvirüsler ve sitomegalovirüs, böbreklerde enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Nadir görülse de mantar enfeksiyonları da nefropatiye sebep olabilir. Tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlar, zamanla böbrek dokusuna zarar verebilir ve enfeksiyon nefropatisi ile sonuçlanabilir. Bağışıklık sistemi zayıflamış olan kediler enfeksiyonlara daha duyarlıdır (11).

2.1.6. Septik Nefropati

Akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarının %32' sinde sepsis tetikleyen bir faktör olarak saptanmıştır. Sepsis sonucu yaralanmaya katkıda bulunan potansiyel mekanizmalar, azalmış glomerüler kapiller basınç, endotel disfonksiyonu, koagülopati ve renal tübüllerin tıkanma gibi intrarenal hemodinamik değişiklikleri gelişir (12).

2.2. Klinik Bulgular

Akut böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde klinik belirtiler çok az ve spesifik değilken, ileri evrelerde sistemik ve hayatı tehdit edicidir. Azotemi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri, metabolik ve endokrin bozukluklar ve beslenme yetersizlikleri ileri akut böbrek hasarının ortaya çıkmasını tetikler. Predispozan veya komorbid tıbbi durumlar veya birden fazla organ disfonksiyonu olan hayvanlarda klinik sorunların özellikle böbrek fonksiyon bozukluğuyla mı yoksa eşlik eden diğer durumlarla mı ilgili olduğunu ayırt etmek zor olabilir. Akut böbrek yetmezliğinin neredeyse tüm klinik sonuçları (kusma, hiperkalemi, metabolik asidoz, kanama) hastalığın evresi kötüleştikçe daha da ilerler (13,14).

Vücut sıvılarındaki değişiklikler yaygındır ve akut böbrek hasarının tüm aşamaları için önemlidir. Hem hidrasyon durumu hem de volemi tespit edilmelidir. Akut hasarın nedenlerinin çoğu sıvı alımında azalmaya veya ishal, poliüri, kusma yoluyla aşırı sıvı kaybına yol açarak dehidrasyona, hipovolemiye ve ilk etapta hipotansiyona neden olur (15). Dehidrasyon ve hipovolemi, altta yatan üremiye hemodinamik katkılar ekleyerek ve böbrekleri ek iskemik hasara ve idrar çıkışında azalmaya yatkın hale getirerek azotemiyi şiddetlendirir (13,14). Hipervolemi, pulmoner ve periferik ödem, pleural efüzyon, sistemik hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği riski taşır (16). Oligüri ve anüri, ABY'nin yaşamı tehdit eden özellikleridir. Oligüri veya anürinin post renal nedenlere bağlı olup olmadığını belirlemek için mesane boyutu ve üretral açıklığın değerlendirilmesi yapılmalıdır. Parankimal akut böbrek yetmezliği

olan hayvanların yaklaşık %30-60'ında başlangıçta oligüri veya anüri vardır. Oligüri veya anüri düzeltilmezse, aşırı hidrasyon, hiperkalemi ve metabolik asidoz hızla hayatı tehdit edici hale gelir (16).

Kardiyovasküler bozukluklar, ABY'nin altta yatan nedeninden, üreminin kendisinden veya belirli tedavilerin bir sonucu olarak gelişir. Kardiyak arrest, şiddetli hiperkaleminin veya akut üreminin toplu metabolik, asit-baz ve elektrolit bozukluklarının bir komplikasyonudur. Bazı normokalemik hayvanlarda üremik gastroenteritle ilişkili olarak artan vagal tonusa bağlı olduğu düşünülen bradikardi (kalp hızı <80/dakika) gelişir. Akut bir kusma atağı daha fazla vagal stimülasyona, bradikardinin kötüleşmesine ve kalp durmasına yol açacaktır (17).

ABY olan kedilerde gelişen solunum bulguları arasında pleural efüzyon, pulmoner ödem, aspirasyon pnömonisi, üremik pnömoni, pulmoner arter tromboembolisi ve pulmoner hemoraji yer almaktadır (18).

Beyin, akut böbrek hasarı nedeniyle işlevsiz hale gelen veya hasar gören birkaç uzak organdan biridir. Akut üremili hayvanlarda görülen ensefalopati, üreminin, hipertansiyon, sıvı veya elektrolit bozukluğu, ilaç toksisitesi veya indüklenmiş enflamatuvar yanıtla bağlı olabilir. Üremik ensefalopatinin klinik belirtileri arasında ise depresyon, uyuşukluk, davranış değişikliği, konfüzyon, sersemlik, koma, yorgunluk, uyku bozuklukları, anoreksi, bulantı, miyoklonus, titreme, kramplar ve nöbetler yer almaktadır (19).

ABY görülen gastrointestinal bozukluklar arasında anoreksi, bulantı, kusma, solunum havasında koku, stomatit, oral ülserasyonlar, dil ucu ve yan kenarlarında nekroz, gasritis, gastrointestinal ülserler, gastrointestinal kanama, enterokolit ve ishal yer almaktadır (20,21). Gastritis ve gastrik ülserasyon, akut üremi ile ilişkili anoreksi ve kusmayı şiddetlendirir. Gastrik asidin aşırı salgılanması ve üremi toksinlerinin gastrik mukoza, submukozal ve vaskülatüre verdiği doğrudan hasar gastritisin şiddetlenmesine neden olur (22). Anoreksi ve kusma, eşlik eden katabolik hastalıklar, üremik toksinler, oksidatif stres, enflamasyon ve insülin direnci ve hiperparatiroidizm gibi endokrin anormallikler beslenme yetersizliklerine kümülatif olarak katkıda bulunur (23,24). Metabolik asidoz, akut üremide kas proteininin parçalanması için önemli bir uyarıcıdır ve devam eden katabolizmayı artırır (25,26).

2.3. Tanı

Akut böbrek yetmezliği nefron fonksiyonunun hızlı kaybı olarak tanımlansa da hayvanlarda böbrek fonksiyonundaki azalmayı ve kaybın süresini açıklayan kesin kriterler tanımlanmamıştır. Ne yazık ki serum kreatinin konsantrasyonu ve idrar çıkışı hakkında akut böbrek yetmezliği öncesi bilgiler genellikle

kedilerde mevcut olmadığından insanlardaki gibi sınıflandırılmamıştır. Akut böbrek yetmezliği olan hayvanın muayenesi dehidrasyonun klinik tahmini, kardiyovasküler durumun değerlendirilmesini, böbrek veya abdominal ağrının değerlendirilmesini ve arteriyel kan basıncının ölçülmesini içermelidir (4).

İlk laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, serum biyokimya profili, asit-baz durumunun değerlendirilmesi, idrar tahlili ve idrar kültürünü içermelidir. Lökositöz akut böbrek yetmezliğinin infeksiyöz bir nedenini gösterebilir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin yükselebilir ancak azotemi yoksa akut böbrek yetmezliği göz ardı edilmemelidir. Sodyum konsantrasyonu hastalık sürecine, kusma ve/veya ishalin derecesine ve önceki tedaviye bağlı olarak düşük, normal veya yüksek olabilir. Hiperkalemi öncelikle akut böbrek yetmezliğinin oligürik veya anürik fazındaki hayvanlarda meydana gelir. Hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı) ve postrenal azotemi gibi azotemi ve hiperkaleminin diğer nedenleri akut böbrek yetmezliğinden ayrılmalıdır. Hiperkalsemiye bağlı akut böbrek yetmezliği olmadığından serum kalsiyum seviyeleri genellikle normaldir; Etilen glikol toksisitesi olan hayvanlarda hipokalsemi meydana gelebilir. Serum fosfor seviyeleri sıklıkla yükselir; ancak yükselmenin derecesi hastalığın süresinden ziyade GFR' deki azalmanın derecesine bağlıdır. ABY olgularında metabolik asidoz sıklıkla karşılaşılan önemli bir bulgudur (27).

İdrar tahlili akut böbrek yetmezliği ile izostenüriyi gösterirken, idrar özgül ağırlığının artmasıyla azoteminin prerenal bir nedeninden şüphelenilebilir. İdrar elektrolitlerinin ve kreatinin ölçümü, prerenal azoteminin primer renal azotemiden ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Prerenal azotemisi olan ancak böbrek fonksiyonu normal olan hayvanlar, kreatinin salgılamakta sodyum ve klorürü tutar; hastalarda kreatinin korunurken idrarda sodyum ve klor seviyeleri artmıştır. Akut tübüler hasarla birlikte hafif-orta şiddette glukozüri, glomerüller veya tübüler hasarla birlikte mikroskobik hematüri ortaya çıkabilir. İdrar pH düzeyi genellikle asidiktir, ancak bazı bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarının varlığında alkaline de olabilir. İdrar sedimenti silendirlerin, lökositlerin, bakterilerin ve kristallerin varlığı açısından dikkatle incelenmelidir (4). Etilen glikol toksikasyonlarında bozulmamış etilen glikolün veya metabolitlerinin serum seviyeleri tıbbi laboratuvarlar tarafından ölçülebilir. Kan düzeylerinin yokluğunda, yüksek anyon açığıyla birlikte metabolik asidoz, hipokalsemi ve idrarda kalsiyum okzalat kristalleri etilen glikol toksisitesi teşhisini destekler. Rodentisitlerin veya D vitamini toksikasyonu şüphesi olgularında hiperkalsemisi olan hayvanlarda serum kolekalsiferol düzeyleri ölçülmelidir (4).

Tanısal görüntüleme, böbrek boyutunun ve şeklinin ve ürolitlerin varlığının değerlendirilmesi için endikedir. Abdominal radyografiler böbrek büyüklüğünün

değerlendirilmesine olanak sağlar (kedilerde ventrodorsal görünümde ölçülen normal uzunluk, 2-3 katıdır). Radyopak ürolitlerin tanımlanması ve mesanedeki idrar miktarının değerlendirilmesi önemlidir. Radyografiye ek olarak ultrasonografi yapılabilir; böylece böbrek büyüklüğünün daha kesin ölçümü, böbrek parankiminin ekojenitesinin belirlenmesi ve böbreklerdeki kist veya kitlelerin tanımlanması sağlanır (27). İntravenöz ürografi; kedilerde ürolitlerin neden olduğu üretral obstrüksiyon haricinde akut böbrek yetmezliği nedenlerini belirlemede genellikle faydalı değildir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme genellikle ultrasonografiden daha fazla bilgi sağlamaz ve genel anestezi gerektirme dezavantajına sahiptir (4).

Böbrek dokusunun histopatolojik incelemesi hastalık sürecinin kronikliği hakkında en kesin bilgiyi verir ancak spesifik bir nedeni tanımlamayabilir. Ayrıca biyopsinin yararları risklere karşı tartılmalıdır. Enjekte edilebilir anestezi altında yapılan ultrason eşliğinde biyopsi, hayvan için en güvenli yöntem olabilir, ancak laparoskopi veya laparotomi yoluyla alınan biyopsiler de seçenekler arasında yer almaktadır. Böbrek aspirasyonu yalnızca lenfosarkomdan şüphelenildiğinde faydalıdır, ancak malignite varlığında bile yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (18).

2.4. Tedavi

Akut böbrek yetmezliği tedavisi, nedene yönelik spesifik tedavinin yanı sıra, akut böbrek yetmezliğinin evresine, gelişen komplikasyonlara, hayvanın sıvı, elektrolit ve asit-baz durumuna bağlı olarak uygulanacak olan destekleyici tedaviden oluşmaktadır.

Spesifik tedavi; Sebep biliniyorsa veya şüpheleniliyorsa, böbrek hasarının nedenini düzeltmek veya ortadan kaldırmak için özel tedavi uygulanmalıdır. Etilen glikol veya kedilerde zambak gibi yakın zamanda toksin alımı olduğu bilinen hayvanlarda kusma teşvik edilmelidir. Etilen glikol yutmuş olanlar, etilen glikolün toksik bileşenlerine dönüşmesini önlemek için 4-metilpirazol veya etanol almalıdır. Bozulmamış etilen glikolün renal atılımı intravenöz sıvı diürezi ile artırılabilir. Bozulmamış etilen glikol ve onun metaboliti glikolik asit hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (28).

Sıvı tedavisi; Hayvanın dehidrasyon, asit-baz ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi ve devamlılığının sürdürülmesi akut böbrek yetmezliği tedavisinin temelini oluşturur. İntravenöz sıvı tedavisi neredeyse her zaman gereklidir. Dehidrasyon, mukoza kapiller dolum süresi, kalp ve solunum hızı, arteriyel kan basıncı, plazma sıvıları ve serum biyokimya parametrelerinin (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klorür ve fosfor) klinik değerlendirmesi de dahil olmak üzere tedavide uygun ayarlamaların yapılması için sık sık izlenmelidir (29).

Genel olarak IV sıvılar, GFR ve Rezidual böbrek fonksiyonunu (RBF) maksimuma çıkarmak ve metabolik atık ürünlerin eliminasyonunu sağlamak için hayvanın tolere edebileceği kadar yüksek bir oranda uygulanır. Bununla birlikte, artan sıvı uygulaması mutlaka bu tür maddelerin idrarla atılımının artması anlamına gelmez. Özellikle diyalizin pratikte kolayca ulaşılabilir olmaması nedeniyle aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınmanın da benzer şekilde faydalı olacağı görülmektedir. Aşırı sıvı yüklenmesinin birincil nedeni, idrar üretiminin azalması karşısında sıvı uygulama hızının ayarlanamamasıdır (30). Uygulanacak sıvının başlangıç hacmi, hayvanın vücut ağırlığına ve dehidrasyon derecesine göre hesaplanmalıdır. RBF'yi mümkün olan en kısa sürede normale döndürmek için sıvı açıkları 4 ila 6 saat içinde kapatılmalıdır. İdame sıvı gereksinimlerinin (44-66 ml/kg/gün) yanı sıra kusma ve ishal gibi nedenlerden kaynaklanan tahmini sıvı kayıpları da karşılanmalıdır. Başlangıçta laktatlı ringer solüsyonu veya izotonik, poliyonik bir sıvı uygulanabilir. Hiperkalemi mevcutsa ve oligüri veya anüriden şüpheleniliyorsa % 0,9 sodyum klorür gibi potasyum içermeyen bir sıvı endike olabilir. Rehidrasyonun ardından sıvının türü hayvanın sıvı ve elektrolit durumuna göre ayarlanmalıdır (31). Bakım ihtiyaçlarına göre sodyum içeriği yüksek sıvıların sürekli olarak verilmesi, özellikle kedilerde hipernatremiye yol açabilir. Yarı-kuvvetli LRS veya % 2,5 dekstroz içinde % 0,45 sodyum klorür gibi daha az sodyum içeren sıvılar, bu hayvanlarda daha uzun süreli idame tedavisi için kullanılabilir (31).

İdrar çıkışının değerlendirilmesi akut böbrek hasarı olan hayvanları izlemenin en önemli ve en çok ihmal edilen yönlerinden biridir. Kalıcı bir idrar sondasının yerleştirilmesi, idrar hacminin izlenmesi için en doğru yöntemdir. Enfeksiyon riskini azaltmak için kateterin steril yerleştirilmesine, kapalı toplama sisteminin bakımına ve kateterin görünen kısımlarının dezenfektanla günlük temizliğine titizlikle dikkat edilmelidir. Kateter kaynaklı enfeksiyonların görülme sıklığı 3 gün sonra hızla arttığından idrar sondasının 2-3 günde aralıklarla değiştirilmesi gerekmektedir (32).

Oligüri ve anüri tedavisi; Hayvanın dehidrasyonu tedavi edildikten sonra idrar akışı IV sıvı uygulama hızına bağlı olarak saatte 2 ila 5 ml/kg yükselmelidir. İdrar üretimi yeterli değilse öncelikle arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç dahil olmak üzere hayvanın hidrasyon durumu yeniden değerlendirilmelidir. Dolaşımdaki kan hacminin azalması, GFR'da ve idrar hacminde azalmaya neden olabilir. Daha fazla sıvı yüklenmesini ve buna bağlı olumsuz etkileri önlemek için sıvı uygulama hızı yavaşlatılmalıdır. Henüz mevcut değilse kalıcı bir idrar sondası yerleştirilmelidir (4). İdrar akışını artırmaya yönelik spesifik tedavi bir sonraki adımdır. Bu amaçla ilk uygulanacak ilaç furosemiddir., Furosemid renal tübüllere etki ederek idrar çıkışını artırabilse de GFR'yi artırmaz veya

sonucu iyileştirmez. Asit-baz ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmek için IV sıvı uygulamasının devam ettirilebilmesi idrar çıkışının artırmasına bağlıdır. Genel olarak furosemid, 2 mg/kg IV başlangıç dozunda hızlı olarak uygulanır ve başlangıç dozu idrar üretimini artırmada başarısız olursa, dozlar saatlik aralıklarla 4-6 mg/kg' a yükseltilir. Furosemid uygulamasının idrar üretimini artırmada başarısız olması durumunda ozmotik diürez denenebilir. Bu amaçla % 20'lik mannitol çözeltisi, 15 ila 20 dakika boyunca 0,5 ila 1,0 g/kg olarak verilebilir. Etkiliyse idrar akışı bir saat içinde artar. 2 ila 4 mg/kg/gün' ün üzerindeki dozajlar aslında böbrek yetmezliğine neden olabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Mannitolün diüretik etkisi yanında tübüler luminal filtrat üzerindeki hiperozmolar etkisinden dolayı renin salınımını inhibe edici etkiside vardır. Ayrıca mannitol serbest radikal temizleyici olarak görev yapar, mitokondri içi kalsiyumdaki zararlı artışları düşürür ve atriyal natriüretik peptidin faydalı bir şekilde salınmasına katkıda bulunur (5). Mannitol metabolize edilmediğinden etkileri intravasküler alanda dekstrozdaki daha uzun süre kalır. Aşırı hacim yükü olan oligürik hayvanlarda hipertonic solüsyonların uygulanması kontrendikedir çünkü bunlar serum osmolalitesinde, dolaşımdaki kan hacminde ve kan basıncında artışa neden olur. Alternatif olarak % 20 dekstroz çözeltisi verilebilir. Ozmotik diürezden kaynaklanan dehidrasyonu önlemek için hipertonic dekstroz uygulaması poliiyonik bir solüsyonla değiştirilmelidir. Bu tedavinin etkinliğini belirlemek için idrar glikoz açısından izlenmelidir. Farmakolojik önlemler idrar çıkışını artırmada, azotemi ve üremiyi iyileştirmede başarısız olursa, renal replasman tedavisi endikedir (4).

Poliüri tedavisi; Akut böbrek hasarının oligürik veya anürik fazından iyileşen veya daha hafif böbrek hasarı olan ve azotemik hale gelmeyen hayvanlarda sıklıkla günler veya haftalar boyunca ciddi bir poliüri görülür. Bu hayvanlarda, IV veya oral tedavi ile düzeltilmesi gereken, özellikle hiponatremi ve hipokalemi gibi elektrolit anormallikleri gelişebilir. İdrar çıkışı azalınca ve böbrek fonksiyonu ve serum elektrolit konsantrasyonları stabil hale gelinceye kadar serum elektrolitlerinin sık sık izlenmesi ve gerektiğinde tedavisi yapılması gereklidir (4).

Asit-baz anormalliklerinin düzeltilmesi; Akut böbrek hasarı olan hayvanlarda metabolik asidoz meydana gelebilir. Sıvı eksikliği düzeltildikten sonra kan pH'sı 7,2' nin altında olmadığı veya serum bikarbonat düzeyi 14 mEq/L' nin altında olmadığı sürece alkalinizasyon tedavisi önerilmez. Bu tür bir tedavi, paradoksal BOS asidozu, iyonize serum kalsiyum düzeyinin azalması ve hipernatremi gibi önemli komplikasyonlara neden olabilir. Hayvan oligürik veya anürik ise orta veya şiddetli, yaşamı tehdit eden hiperkalemi meydana

gelebilir. Hiperkalemi tedavisinde ilk ve en önemli adım idrar üretiminin ve atılımının sağlanmasıdır. Şiddetli hiperkalemisi olan veya oligürisi devam eden hayvanlara, sodyum bikarbonat, düzenli insülin ve glikoz veya yaşamı tehdit eden durumlarda kalsiyum glukonat gibi ek spesifik tedaviler uygulanabilir (18).

Diğer üremik komplikasyonların tedavisi: Kusma, akut böbrek hasarı olan hayvanlarda üreminin en yaygın belirtilerinden biridir. Üremik toksinlerin kusma merkezini uyarması ve lokal olarak üremik gastritis sonucu kusma ortaya çıkar. Hipergastrinemi, böbrek fonksiyonu azalmış hayvanlarda ortaya çıkar ve bu durum mide asiditesinin artmasına ve buna bağlı yangıya katkıda bulunur. Mide asidinin üretimini engellemek için famotidin (0,5-1,0 mg/kg her 24 saatte) gibi histamin reseptör antagonistleri ve omeprazol gibi proton pompası inhibitörleri kullanılarak asidin mide mukozası üzerindeki yıkımlayıcı etkileri azaltılabilir. Bazı hayvanlarda maropitant gibi merkezi etkili antiemetiklerin kullanılması gerekebilir. Bu ilaç periferik ve merkezi aracılı kusmaya karşı etkinliğe sahip bir nörokinin-1 (NK-1) reseptör antagonistidir. Doz, 5 güne kadar günde bir kez 1 mg/kg subkutan (SC) veya 2 mg/kg PO'dur. Bir dopamin antagonisti olan metoklopramid, aralıklı tedavi olarak her 8 saatte bir IV olarak 0,2 ila 0,5 mg/kg dozunda veya 1-2 mg/kg/gün IV olarak verilebilir. Diğer merkezi etkili ilaçlar arasında dolasetron ve ondansetron yer alır. Klorpromazin gibi fenotiyazin türevi antiemetikler diğer tedaviye rağmen kusma devam ediyorsa denenebilir. Fenotiyazinlerin sedasyon ve hipotansiyona neden olduğundan dikkatli kullanılmalıdır (33).

Hipertansiyon tedavisi; Arteriyel hipertansiyon ABY 'li hayvanlarda yaygındır ve aşırı hidrasyonla şiddetlenebilir. Tedavi, IV sıvı uygulama hızının azaltılmasını, diüretiklerin uygulanmasını ve hayvan oligürik veya anürik ise fazla sıvının uzaklaştırılması için diyalizi içerir. Farmakolojik tedavi sınırlıdır, çünkü çoğu antihipertansif ilaç yalnızca oral formülasyonlarda mevcuttur ve ABY ile ilişkili kusma sıklıkla oral ilaç tedavisini engellemektedir. Hipertansiyon şiddetli ise parenteral antihipertansifler gerekli olabilir; ancak bu durumda kan basıncı çok yakından izlenmelidir (34).

Beslenme yönetimi; Anoreksik ABY'li hayvanlar, gıda alımı eksikliğinin birkaç günden fazla sürmesi durumunda yetersiz beslenme riskiyle karşı karşıya kalır. Yetersiz beslenmeyle ilişkili olumsuz sonuçlar arasında bağışıklık sisteminin baskılanması, doku sentezi ve onarımının azalması (böbrek tübüler hücreleri dahil) ve değişen ilaç metabolizması yer alır. Hayvan kusmadığı takdirde nazogastrik özofagostomi veya gastrostomi tüpü kullanılarak enteral beslenme uygulanabilir; aksi halde parenteral beslenme endikedir (35,36). Destekleyici ve spesifik tedaviye böbrek fonksiyonu normale dönene kadar devam edilmelidir. Diyaliz bir seçenek değilse bu noktada ötenazi endike olabilir (37).

3. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbreklerden birinde veya her ikisinde uzun süredir mevcut olan yapısal veya fonksiyonel anormalliklerin varlığı olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliği, kedilerde oldukça yaygındır (38). KBY prevalansı da yaşla birlikte artar; 12 yaş üzeri kedilerde % 28 ve 15 yaş üzeri kedilerde % 31 oranında rapor edilmiştir (39). Böbreklerin kompenzasyon yeteneğinin yüksek olması, sağlam nefronların % 10'u kalana kadar böbreklerin glomeruler filtrasyona devam etmesi ve özellikle kedilerin KBY'nin son dönemlerine kadar idrarı konsantre edebilmeleri nedeniyle klinik belirtiler geç ortaya çıkar. Bu nedenle, hastalığın erken tanısında kan ve idrar analizleri büyük önem taşır. KBY; azotemi, polidipsi, poliüri, hipokalemi, idrar dansitesinde azalma ve dehidrasyon ile karakterizedir. (40,41).

3.1. Etiyoloji





Kronik böbrek yetmezliğinin nedenlerini ortaya koymak zordur. KBY'nin başlıca nedenleri arasında sistemik lupus eritematus, glomerulonefritis, vaskülitis, amiloidozis, nefrotoksik maddeler, renal iskemi, pyelonefritis, renal taşlar, renal hipoplazi, displazi, polikistik böbrekler ve genetik nefropatiler, akış bozuklukları ve idiopatik nedenler yer almaktadır (42).

3.2. Klinik Bulgular

Kronik böbrek yetmezliğinde nefronlarda irreverzibl bozukluklar oluşur. Bu hastalıkta nefronlarda patolojik değişiklikler ve glomerular filtrasyonda azalmalar gerçekleşir. Bu nedenle organizmadan atılması gereken metabolitler ve diğer zararlı maddeler kanda ve vücutta birikir. Bu zararlı maddelerin birikimi sonucunda üremik sendrom meydana gelir. Üremik sendromda; sodyum ve su dengesinde bozulma, anemi, karbonhidrat intolerans, nörolojik bozukluklar, gastrointestinal problemler, osteodistrofi, immünolojik bozukluklar ve metabolik asidozis gibi çok sayıda komplikasyonlar gelişir (42). Kronik böbrek yetmezliğinde böbrekler suyu tutamaz ve idrarı konsantre edemez. Bu nedenle poliüri gelişir ve hayvanlar su ihtiyacını karşılamak için fazla miktarda su içerler. Yeterli su içemediklerinde ise kanda bazı toksinlerin birikimine bağlı olarak ağırlık kaybı, çevreye ilgisizlik, iştah kaybı gibi belirtiler ortaya çıkar. KBY'nde böbreğin NH_4^+ üretimi kapasitesindeki yetmezliğe bağlı olarak H^+ atılımı bozulur ve hastaların çoğunda metabolik asidoz gelişir. H^+ 'nin nötralizasyonunda böbrek dışı bir mekanizma devreye girer ve H^+ 'ler kemikte Ca tuzları ile tamponlanır. Bu durum, kronik böbrek yetmezliğinde sıkça rastlanan kemik demineralizasyonuna neden olur. Plazma Ca seviyesi düşmeye

meyillidir. Bu, kısmen plazma albumin düşüşü ile ilgili olabilir. GFR düşüşü ile ilgili olarak plazma P düzeyi yükselir (43).

KBY’de en tipik klinik bulgulardan bazıları da su ve gıda alımını takiben kusma, ishal ve ağız kokusudur. Ayrıca, tüylerde karışıklık, deri elastikiyetinde azalma, gözlerde anemi belirtileri, abdominal ağrı, gastrointestinal kanama, mukozalarda solgunluk, aşırı dehidrasyon, zayıflık, halsizlik ve ağızda ülserlere kadar varan lezyonlar vardır. Abdominal palpasyonda böbreklerde küçülme ve idrar kesesinde dolgunluk görülebilir. KBY olan hastalarda, solunum ve nabız sayıları artar, ancak beden ısısında önemli bir değişiklik yoktur. Diğer klinik bulgular arasında kas titremeleri, üremik perikardit ve pnömoni, hipertansiyon, davranış değişikliği veya nöropatiler (üremik veya hipertansif ensefalopati) yer alabilir (42).

			
AŞAMA 1	AŞAMA 2	AŞAMA 3	AŞAMA 4
Normal görünüm	Su içme ve idrara çıkmada artış görülebilir	Sık su içme Sık idrar yapma İştahta azalma Kilo kaybı Dehidrasyon Kusma Tüylerde kalitenin düşmesi Zayıflık	Olası ağız ülserleri Körtük Şiddetli kusma Dehidrasyon Yemek yemeyi reddetme İshal Uyku ve uyuşukluk hali

Şekil 3.2.1 IRIS, kronik böbrek hasarı evreleri (44).

3.3. Laboratuvar Bulguları

KBY hastalarında çok sayıda hematolojik ve biyokimyasal anormallik bulunabilir. Hastanın klinik durumuna genel olarak bakmanın en iyi yolu, hastanın hematolojik ve biyokimyasal durumunun tam olarak değerlendirilmesidir. KBY azotemi, polidipsi, poliüri, hipokalemi, idrar dansitesinde azalma ve dehidrasyon ile karakterizedir. Nonrejeneratif anemi görülebilir, ancak dehidrasyon nedeniyle fark edilmeyebilir. Yani hematokrit, total protein konsantrasyonu ile bir arada değerlendirilmelidir. Olgun nötrofil ve lenfopeni kronik hastalığın stresini yansıtır. Trombosit sayıları tipik olarak normaldir, ancak trombosit fonksiyonu

anormal olabilir. Oligüri veya anüri gelişmediği sürece hastalarda serum potasyum konsantrasyonları genellikle normaldir. Nefronların %75'i veya daha fazlası işlevsizse azotemi ve %85'i veya daha fazlası işlevsiz ise hiperfosfatemi gelişir. Serum total kalsiyum konsantrasyonu normal veya hafifçe düşük ya da nadiren yüksektir. Kronik böbrek yetmezliği olan hayvanlarda bikarbonat konsantrasyonu genellikle hafifçe düşer ancak ilerlemiş olgularda orta ve şiddetli metabolik asidoz gelişir (45).

Azotemi; Azotemi, kanda üre, kreatinin ve diğer protein olmayan nitrojenli bileşiklerin fazlalığı olarak tanımlanır. Kreatinin ve diğer pek çok protein olmayan nitrojenli bileşikler büyük ölçüde glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Glomerüler filtrasyondaki bir düşüş, üre ve kreatinin de dahil olmak üzere çok çeşitli protein olmayan nitrojen içeren bileşiklerin kanda birikmesine yol açar. Bu bileşikler neredeyse tamamen protein parçalanmasından türetildiğinden, diyet proteini arttıığında üretimleri de artabilir. Kan üre nitrojeni (BUN) diğer nitrojensiz atık ürünlere göre daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olmasına rağmen, genellikle toksik olmadığı düşünülmektedir. Ürenin kendi başına toksik olup olmadığına bakılmaksızın, BUN konsantrasyonları yine de üreminin klinik belirtileriyle oldukça iyi korelasyon gösterme eğilimindedir. Bu nedenle BUN sıklıkla kanda "üremik toksinlerin" ana belirteci olarak kabul edilir. Üre, amino asit katabolizmasından türetilen nitrojen kullanılarak sentezlenir. Daha sonra böbrekler tarafından atılabilir, vücut sıvılarında tutulabilir veya gastrointestinal sistemdeki bakteriler tarafından amonyak, amino asitler ve karbondioksite metabolize edilebilir. Gastrointestinal sistemde üretilen amonyak, karaciğerde üreye dönüştürülür ve net nitrojen veya üre kaybı olmaz. Artan protein alımı ve azalan böbrek fonksiyonuna ek olarak, BUN konsantrasyonları gastrointestinal kanama, protein katabolizmasının artması, idrar hacminin azalması (dehidrasyon) ve bazı ilaçların (örn. glukokortikoidler) kullanılması ile değişkenlik gösterir. Üre nitrojen konsantrasyonları portosistemik şantlar, karaciğer yetmezliği ve düşük proteinli diyetlerle düşebilir. BUN'daki değişiklikleri hastanın klinik bağlamında yorumlamak önemlidir. Bazı klinik ortamlarda azalan BUN'a iyileşen klinik belirtiler eşlik edebilirken (örn. proteini azaltılmış bir diyetle beslenme), diğer ortamlarda azalan BUN konsantrasyonu istenmeyen bir bulgu olabilir. Örneğin, yanlış formüle edilmiş diyetlerin veya hastanın yeterli miktarda gıda tüketmemesinin bir sonucu olarak yetersiz protein alımına bağlı olarak protein kalorili malnütrisyondan da göstergesi olabilir. Birçok böbrek dışı faktör BUN konsantrasyonunu etkilediğinden, GFR'nin daha güvenilir bir ölçümü için böbrek fonksiyonunu değerlendirilmesinde kreatinin tercih edilir (46).

Hiperfosfatemî; Hiperfosfatemî, azotemik KBY hastalarında yaygındır. Genel olarak KBY hastalarında serum fosfor konsantrasyonları BUN konsantrasyonlarına paraleldir. Bununla birlikte vücut fosfor metabolizmasındaki bozukluklar KBY seyrinin çok erken dönemlerinde başlar. Fosfor atılımı esas olarak böbrekler yoluyla gerçekleştiğinden böbrekler fosfor metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Fosfor glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir ve böbrek tübüllerinde yeniden emilir. Diyetle fosfor alımı sabit kalırsa, glomerüler filtrasyon hızındaki bir düşüş, fosfor tutulumuna ve sonuçta hiperfosfatemîye yol açar. Bununla birlikte, KBY'nin erken evrelerinde, renal tübüler fosfor yeniden emilimindeki telafi edici azalma nedeniyle serum fosfor konsantrasyonları normal düzeyde kalır. Fosforun renal atılımı, adenil siklaz sistemi yoluyla proksimal tübülde fosforun yeniden emilmesi için maksimum tübüler taşımanın azaltılmasıyla arttırılır. Ancak glomerüler filtrasyon oranları normalin yaklaşık % 20'sinin altına düştüğünde bu adaptif etki sınırına ulaşır ve hiperfosfatemî ortaya çıkar. Fosfor tutulumu ve hiperfosfatemînin birincil sonuçları KBY'nin ilerlemesi, renal sekonder hiperparatiroidizm ve bununla ilişkili renal osteodistrofidir. Hiperfosfatemî kendi başına herhangi bir klinik belirtiyeye neden olmamakla birlikte hiperfosfatemînin KBY'li kedilerde artan ölüm oranıyla doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir (47-50). Hiperfosfatemî, normal bir plazma kalsiyum konsantrasyonu ile birleştiğinde yüksek düzeyde kalsiyum-fosfat oluşumuna neden olur. Kalsiyum-fosfat oluşumu yaklaşık %70'i aştığında, kalsiyum fosfat kan damarlarında, eklemlerde ve yumuşak dokularda birikir. Metastatik kalsifikasyon olarak adlandırılan bu süreç, özellikle mide ve böbrekler gibi proton salgılayan organlarda belirgindir; bazolateral bikarbonat salgılanması, kalsiyum hidrojen fosfat çökmesini teşvik eden pH'da bir artışa neden olur. Ancak KBY hastalarında miyokard, akciğer ve karaciğerde de sıklıkla mineralize olur (46).

Metabolik asidoz; Metabolik asidozis, ilerlemiş KBY'nin (IRIS evre II ve III) yaygın belirtilerinden biridir. Böbrekler, filtre edilen bikarbonatın tübüler geri emilimi, hidrojen iyonlarının tamponlanarak (fosfat, amonyum) sekresyonu ile asit-baz dengesinin düzenler. KBY olgularında bikarbonat geri emiliminin azalması, renal amonyagenezin bozulması ve tübüler proton sekresyonunun azalması metabolik asidozis ile sonuçlanmaktadır. KBY'li hastalarda fosfor, ürik asit, hippürik asit ve laktik asit gibi organik asitlerin retensiyonu anyonik gap artışına sebep olur. Bununla birlikte KBY'li hastalarda hiperkloremik asidozis (normal anyon gap), yüksek anyon gap veya karışık hiperkloremik-yüksek anyon gap asidozis gelişebilir. KBY'li kedilerin IRIS II ve III. evresindeki kedilerin %10'undan daha azında, üremi belirtisi bulunan kedilerin yaklaşık olarak %50'sinde metabolik asidoz geliştiği belirlenmiştir (51).

Hipokalemi; Hipokalemi; Kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde çok yaygın olarak görülür. Hipokalemi IRIS II ve III. evre KBY'li kedilerin %20-30'unda belirlenirken, IV. evrede GFR'deki belirgin düşüş hiperkalemi ile sonuçlanabilmektedir. Hipokaleminin başlıca nedenleri; hiporeksi veya anoreksi, böbrek kaynaklı kayıplar (poliüri), kronik metabolik asidozis ve diyetle sodyum kısıtlamasına bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonudur. Klinik belirtileri polimiyopati ve sternal pozisyonda başın kaldırılamamasıdır (52).

Anemi; Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin yaygın bir komplikasyonudur ve normositik, normokromik, non-rejeneratif özellik göstermektedir. Etiyolojisinde, böbreklerden salgılanan ve eritrosit üretiminde rol oynayan eritropoietin hormonu üretiminin azalması, kemik iliğinin baskılanması, kırmızı kan hücrelerinin yaşam sürelerinin kısalması ve gastrointestinal kan kayıpları yer almaktadır. KBY olan kedilerde serum demir konsantrasyonu ve demir bağlama kapasitesinin düşük olması, kronik gastrointestinal kanama (üremiye bağlı trombositopati), bağırsak absorpsiyonunun azalması veya yetersiz besin alımı ve demir depolama düzeyinin düşmesi sonucu anemi gelişmektedir (53).

3.4. Tanı

Böbrek hastalığını düşündüren bulgular fiziksel muayene veya anamnezden tahmin edilebilir. Örneğin fiziksel muayenede anormal böbrek boyutu veya şekli böbrek hastalığını düşündürürken, anamnezle hastalığın uyumu erken belirtileri ortaya çıkarabilir. Böbrek hastalığının belirtileri, hastalığını mevcut olabileceğine dair ipuçları olarak görülmeli ve tanısız olarak takip edilmelidir.

3.4.1. Serum Kreatinin Konsantrasyonunun Yorumlanması

Serum kreatinin, genel böbrek fonksiyonunda önemli bir azalma meydana gelene kadar glomerüler filtrasyon hızının bir tahminidir. Serum kreatinin değerlerinin sürekli olarak normalin üst sınırını aşması için GFR'de yaklaşık %75'lik bir azalma gerekir. Serum kreatinin duyarlılığının olmaması en az iki önemli faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi GFR ile serum kreatinin arasındaki temel ilişki, ikincisi ise intrinsik böbrek hastalığı dışındaki faktörlerin serum kreatinin konsantrasyonunun artmasına neden olabileceğidir. GFR yarı yarıya düştüğünde serum kreatinin konsantrasyonu iki katına çıkar. Örneğin, bir hastanın başlangıç kreatinin değeri 0,5 mg/dl ise ve GFR'si %50 oranında düşerse, serum kreatinin düzeyi yalnızca 1,0 mg/dl'ye yükselir, bu da hala normal aralıktadır. GFR'de %50'lik bir azalma daha meydana gelirse (orijinal GFR'nin %25'ine kadar), kreatinin, yüksek olarak algılanmaya başlayabileceği

için 2,0 mg/dl'ye yükselecektir. GFR'de önemli bir kayıp meydana geldikten sonra kreatinindeki değişim çok daha keskin hale gelir, ancak kreatinin GFR aralığının çoğunda normal değerler aralığındadır. Buradan, serum kreatinin konsantrasyonu için normal aralık ne kadar genişse, intrinsik böbrek hastalığı açısından o kadar az duyarlı olduğu sonucu çıkar. Serum kreatinin değerleri vücut kas kütlesi, hayvanın cinsi, prerenal ve post renal nedenler ve diğer faktörlerden de etkilendiğinden kreatinin erken KBY tanısında kullanımını sınırlı kalmaktadır. Sonuç olarak, serum kreatinin düzeyi yükseldiğinde, aynı hastada prerenal, intrinsik renal ve postrenal azoteminin de olabileceği dikkate alınmalıdır (45).

Çoğu hastada güç olan, prerenal ve intrinsik renal azotemiye ayırt etmektir. Çoğu durumda bu karar idrar konsantrasyonunun incelenmesine dayalı olacaktır. Sonuç olarak serum kreatinin konsantrasyonu her zaman eş zamanlı idrar konsantrasyonunun bilgisi ışığında yorumlanmalıdır. Azoteminin prerenal nedenleri çoğunlukla böbrek perfüzyonunun azalmasını yansıtır. Sistemik koşullar böbreklerin hipoperfüzyonuna yol açtığında, böbreklerin normal fizyolojik tepkisi tuz ve suyu korumak için konsantre idrar üretmesidir. Sonuç olarak prerenal azoteminin göreceli olarak konsantre idrarla ilişkili olması gerekir. Kedilerde idrarın özgül ağırlığı 1.035-1.040'ı aşmalıdır. İdrarın özgül ağırlığı bu eşik noktalarının altındaysa intrinsik renal azotemi muhtemeldir. Elbette idrar konsantrasyonunun bozulmasına neden olan başka bir hastalık süreci varsa bu genel kural yanlış olabilir. Bu nedenle klinik tablonun seyreltik idrar için alternatif bir açıklamasını değerlendirmek önemlidir. Ayrıca çok seyreltik idrarın (yaklaşık 1.006-1.007'den az) idrar seyreltme kapasitesinin sağlam olduğunu gösterdiği ve yeterli intrinsik böbrek fonksiyonunun kanıtı olarak yorumlanması gerektiği de unutulmamalıdır. Karşılaştırma için idrar konsantrasyonunun mevcut olmadığı durumlarda (örn. hastanın sıvı tedavisi almış olması), tedaviye yanıt esas alınarak prerenal azotemi belirlenebilir. Serum kreatinin konsantrasyonunun tek bir ölçümü GFR ile zayıf korelasyon gösterebilirken, aynı hastada serum kreatinin konsantrasyonunun seri değerlendirmesi GFR'deki ilerleyen değişiklikleri tespit etmede oldukça hassas olabilir. Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği riski taşıdığından şüphelenilen hastalarda serum kreatinin düzeylerinin düzenli aralıklarla seri olarak değerlendirilmesi bu testin duyarlılığını artırabilir (45).

3.4.2. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinin Ayırıcı Tanısı






Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin yönetimi, kısa ve uzun vadeli sonuçları farklılık gösterdiğinden bunların ayırıcı tanısı önemlidir. Kronik böbrek

yetmezliğinde “kronik” terimi, böbrek hastalığının, ortaya çıkan durumun genellikle geri dönüşü olmayan ve çoğunlukla ilerleyici bir böbrek fonksiyonu kaybı oluşturacak kadar uzun süre mevcut olduğu anlamına gelir. Bunun aksine, akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyon kaybının yakın zamanda başladığını ve böbrek hasarının geri dönüşlü olma potansiyelinin yüksek olduğunu gösterir (46). Böbrek hasarını takiben böbrek fonksiyonunun iyileşmesi, birincil böbrek hasarının geri dönüşümlü olduğunu veya hayatta kalan nefronların fonksiyonlarını artırmasına izin veren telafi edici adaptasyonları yansıtabilir. Çoğu hastada kronik böbrek hasarı alınan anamnezden, fiziki muayene bulgularından, görüntüleme yöntemleri veya renal patoloji yoluyla tanımlanan renal yapısal değişikliklerden çıkarılabilir. Kilo kaybı, poliüri, polidipsi, iştah azalması gibi klinik belirtilerin yaklaşık üç ay veya daha uzun süre devam etmesi kronikleşmenin önemli bir kanıtıdır. Kötü beslenme durumu ve tüy kalitesine ilişkin fizik muayene bulguları, akut böbrek hastalığından ziyade kronik böbrek hastalığı için daha tipiktir. Fiziksel muayene böbrek küçülmüş olup bu görüntüleme yöntemleriyle teyit edilebilir. Kronik olgularda abdominal gerginlik ve ağrı akut olgulardaki gibi belirgin ve şiddetli değildir. Laboratuvar bulguları böbrek hastalığının kronikleştiğini göstermede tipik olarak daha az güvenilirdir. Bununla birlikte, serum kreatinin yüksekliği ve veya proteinürinin üç ay veya daha fazla bir süre görülmesi KBY tanısı için önemlidir. ABY’de azotemi seviyesinde artışın hızlı olması ve daha şiddetli klinik belirtiler görülmesi ayırım için önemlidir. Belirgin azotemisi olan ancak sadece hafif klinik bulguları olan kedilerde KBY olma ihtimali yüksektir. Kronikliği destekleyen diğer laboratuvar bulguları, hipoproliferatif anemi ve daha büyük boyutta hiperfosfatemidir (45).

Serum kreatinin konsantrasyonları ve diğer laboratuvar testleri yorumlanırken ve hasta yönetimi planlanırken hastanın genel klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvarlar arası farklılıklar, hastaya özgü özellikler (örn. ırk, yaş, cinsiyet, vücut kondisyonu ve yağsız vücut kütlesi) ve geçici böbrek öncesi ve böbrek sonrası olaylar serum kreatinin değerlerini etkileyebilir. Azalmış kas kütlesi, ilerlemiş KBY’nin yaygın bir belirtisidir ve özellikle kedilerde gerçek GFR’ye göre serum kreatinin konsantrasyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir. Buna ek olarak, serum kreatinin için yayınlanan referans aralıkları genellikle geniştir. Bu nedenle, burada açıklanan evreleme sistemi kullanıldığında, hafif renal azotemi (evre 2) olarak sınıflandırılan bazı hastaların serum kreatinin değerleri yayınlanmış referans aralıkları içinde olabilir. Yanlış teşhisten kaçınmak için, serum kreatinin değerinin ötesinde KBY kanıtlarının aranması önemlidir. Sınırdaki proteinürisi

olan hastalar, sınıflandırmalarını yeniden değerlendirmek için iki ay sonra değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda proteinüri sınıflandırması, hastalıklarının doğal seyrine bağlı olarak veya tedaviye yanıt olarak değişebilir (54).

IRIS sınıflandırma sistemine göre, KBY evresi, idrar proteini-kreatinin oranı (UPC) ve arteriyel kan basıncı ile ölçülen proteinürinin büyüklüğü ile daha da nitelendirilir. UPC yapılmadan önce, artmış UPC değerinin nedeni olarak kanama, ödem veya enfeksiyonu ekarte etmek için idrar tahlili ve idrar kültürü yapılmalıdır. UPC yapılmadan önce idrar sedimentinin inaktif olduğu belirlenmelidir. UPC belirgin şekilde yükselmedikçe veya 0,2' den düşük olmadıkça, en az 2 hafta boyunca UPC' nin 2-3 kez tekrar incelenerek proteinürinin kalıcı olduğunun doğrulanması önerilir. Bu ölçümlerin ortalaması hastayı proteinürik olmayan; sınırda proteinürik veya proteinürik olarak sınıflandırmak için kullanılmalıdır. Proteinüride olduğu gibi, kan basıncı sınıflandırmasını belirlemek için arteriyel basınç birkaç hafta boyunca birkaç kez tespit edilmelidir (54).

		 Evre 1 Azotemi yok	 Evre 2 Hafif	 Evre 3 Orta	 Evre 4 Ciddi
Kreatinin(mg/dL) Stabil kreatinin seviyesine dayanarak derecelendirme	Köpek	<1.4	1.4–2.0	2.1–5.0	>5.0
	Kedi	<1.6	1.6–2.8	2.9–5.0	>5.0
SDMA in µg/dL		> 14	> 14	Hafif yükseliş	Belirgin yükseliş
	 Kreatinini baz alarak ele alın		≥ 25	≥ 45	
UPC oranı Proteinüriye göre alt derecelendirme	Köpek	Nonproteinürik <0.2	Sınırdaki proteinürik 0.2–0.5	Proteinürik >0.5	
	Kedi	Nonproteinürik <0.2	Sınırdaki proteinürik 0.2–0.4	Proteinürik >0.4	
Sistolik kan basıncı (mm Hg) Tansiyona göre alt derecelendirme		Normotansif <150 Sınırdaki hipertansif 150–159 Hipertansif 160–179 Ciddi hipertansif ≥ 180			

Şekil 3.4.1 Kronik böbrek yetmezliği aşamaları (55)

3.5. Tedavi

Kronik böbrek yetmezliğinin konservatif tıbbi yönetimi sıvı-elektrolit, asit-baz, endokrin ve besin dengesindeki anormallikleri düzeltmek için destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşur. Tedavi, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın klinik ve patofizyolojik sonuçlarını en aza indirmeyi amaçlar. Genel olarak, bu tür bir tedavinin KBY'den sorumlu renal lezyonları durdurması, tersine

çevirmesi veya ortadan kaldırması beklenmemelidir. Bu nedenle, yönetim stratejileri en çok hiperkalsemik nefropati, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları ve obstrüktif üropati gibi böbrek hastalığının birincil nedenini düzeltmeye yönelik spesifik tedaviyle birleştirildiğinde faydalı olmaktadır. Hedef, KBY 'nin çeşitli patofizyolojik ve klinik sonuçlarını yönetmenin yanı sıra aktif primer böbrek hastalıklarını tespit ve tedavi etmeye yönelik olmalıdır. Tıbbi yönetimin genel ilkelerini uygulamaya başlamadan önce üreminin klinik belirtileri düzeltilmelidir (56).

Diyet yönetimi; Üremik kriz insidansında azalma, sağkalımda artış ve biyobelirteçlerin modülasyonuna dair kanıtlar da dahil olmak üzere, özel olarak formüle edilmiş diyetlerin KBY yönetimindeki terapötik değeri birçok çalışma ile belgelenmiştir. Bu diyetlerin tek amacının protein kısıtlaması olduğu belki de yaygın bir yanılgıdır. İdame diyetine kıyasla, böbrek diyetleri tipik olarak değiştirilmiş miktarlarda yüksek kaliteli protein, artırılmış kalori, çözünür lif ve B vitaminleri, omega-3, çoklu doymamış yağ asidi ve antioksidan kontent, azaltılmış fosfor ve sodyum miktarları içerecek ve asit-baz dengesi üzerinde nötr bir etkiye sahip olacak şekilde formüle edilir. Buna ek olarak, kedi böbrek diyetleri potasyum ile desteklenmektedir. Son zamanlarda, kediler için fosfor kısıtlı ancak daha az kısıtlı protein içeriğine sahip erken evre böbrek diyetleri de kullanıma sunulmuştur. Kalori gereksinimleri karşılanamıyorsa, ancak metabolik komplikasyonlar kontrol altındaysa ve iştahsızlığın tıbbi yönetimi başarısız oluyorsa, hayvan için lezzetli bir diyetle takviye veya destekli besleme düşünülmelidir. Destekli besleme seçenekleri arasında uzun süreli beslenme yönetimi için özofagostomi veya perkütan gastrostomi tüpü yerleştirilmesi yer alır. Tüple besleme, sahibinin hastaya ağızdan su ve ilaç vermesine olanak tanıma gibi ek bir avantaja sahiptir ve KBY 'nin uzun vadeli yönetimi için değerli bir araç olabilir. Tüple beslemenin dezavantajları arasında yerleştirme için gereken anestezi ve tüp bölgesi komplikasyonları yer almaktadır (56).

Hipertansiyon tedavisi; Sistemik hipertansiyon, kedilerde (%20-65) yaygın olarak görülmektedir. Sistemik hipertansiyonun retinal hemoraji ve dekolman, nörolojik ve kardiyak bozukluk gibi zararlı etkileri nedeniyle tanı ve tedavisi önemlidir. Hipertansiyon sınıflandırdıktan sonra, tedaviye başlama kararı hipertansiyonun derecesine ve hayvanın IRIS evresine dayanır. Antihipertansif tedavi, arteriyel kan basıncı sürekli olarak 180 mmHg'den yüksek olan IRIS 1 hastaları için düşünülmelidir. KBY hastaları için en uygun arteriyel kan basıncının ne olduğu bilinmemektedir. Genel bir kılavuz, kan basıncını 100 ila 160 mmHg arasına düşürmektir. Kan basıncının agresif bir şekilde düşürülmesi yalnızca oküler ve nörolojik komplikasyonlar yaşayan hastalarda gereklidir ve aksi takdirde yeterli kontrolün sağlanması haftalar alabilir (57).

Amlodipin kalsiyum kanal blokörü bir ilaç olup kedilerde hipertansiyon tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin tek başına kullanıldığında kedilerde kan basıncını yeterince düşürdüğü gösterilememiştir. Amlodipin, 0,625 mg/keci <5kg ve 1,25 mg/keci >5kg başlangıç dozunda kullanılabilir. Amlodipinin kedilerde proteinüriyi azalttığı da belirlenmiştir. Tüm antihipertansif tedaviler için, tedaviye başladıktan sonra 7-10 gün içinde kan basıncı tekrar kontrol edilmelidir. Böbrek değerlerinin ve elektrolitlerin izlenmesi de önemlidir (56).

Fosfor kısıtlaması; Kronik böbrek yetmezliğinde erken fosfor kısıtlamasının renal sekonder hiperparatiroidizmi bitirdiği veya geriletmediği kanıtlanmıştır. Fosfordan aşırı yoksun diyetler lezzetsiz olduğundan, fosforu bağırsakta hapsedip ekskresyonunu hızlandırmak için fosfor bağlayıcı ajanlar oral yoldan verilebilir. Bu ilaçların etkinliğini maksimize etmek için bunların öğünlerle birlikte veya beslemeden sonraki 2 saat içinde verilmeleri gerekir. Kronik böbrek yetmezliği tanısı konduğunda fosfor kısıtlamasına düşük fosforlu, düşük proteinli bir diyet verilerek başlanır. Serum fosfor konsantrasyonunda ilave düşüş elde etmek için gerekirse sağıltım rejimine oral fosfor bağlayıcı ajanlar eklenebilir. Aliminyum hidrosit (Amphojel) 45 mg/kg dozunda gıda ile birlikte verilebilir. Genel olarak, serum fosfor konsantrasyonunun 5,0 mg/dL'nin altına düşürülmesine çalışılmalıdır. Tercih edilirse bunun yerine, gıda ile birlikte verilen, başlangıç dozu 45 mg/kg kalsiyum karbonat kullanılabilir. Bunun avantajı, gastrointestinal sistemden emildiği takdirde toksik olabilen aliminyum içermemesidir. Kalsiyum asetat aliminyum veya diğer kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılardan daha etkilidir ve biraz daha düşük dozda kullanılabilir. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar kullanıldığında hayvan hiperkalsemi gelişimi açısından izlenmelidir. Konstipasyon, fosfor bağlayıcıların bir komplikasyonu olabilir ve sağıltım rejimine polietilen glikol (Miralax) veya laktuloz ilavesi ile yönetilebilir. Sevalemer HCl alüminyum veya kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcıdır. Köpek ve kedilerde gıda ile birlikte 10 ila 20 mg/kg 8 saatte bir şekilde verilebilir. Sevalemer kullanımı konstipasyon dahil istenmeyen gastrointestinal etkilerle ilişkilendirilebilir ve aşırı yüksek dozlarda folik asit ile K, D ve E vitaminlerinin emilimini bozabilir (57).

Hasta ilk değerlendirildiğinde hiperfosfatemik değilse bile fosfor kısıtlaması mevcut renal sekonder hiperparatiroidizmi geriletmede yararlı olabilir. Hasta dikkatli bir şekilde hipofosfatemi açısından izlenmelidir. Serum fosfor konsantrasyonu üzerinde beslenmenin etkisinden kaçınmak için tüm ölçümler açlık durumunda yapılmalı ve serum fosfor konsantrasyonunu 2.5 ila 5.0 mg/dl aralığında tutmak için çaba gösterilmelidir (57).

Gastrointestinal belirtilerin sağaltımı; Üremik hastalarda hipergastrinemi gastrik asiditenin yükselmesine yol açabilir. H2 reseptör antagonistleri gastrik asit sekresyonundaki gastrin aracılı yükselmeleri bloke eder ve iştah azalması, bulantı, kusma ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal belirtilerin sağaltımında yararlı olabilir. Famotidine (1 mg/kg PO, günde bir) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kusma yönetimi için antiemetikler de kullanılabilir. Kullanılan ilaçlar metoclopramide (0.1-0.4 mg/kg PO veya SC), ondansetron (0.6 – 1.0 mg/kg PO,) gibi seretonin tip 3 (5-HT3) reseptör antagonistleri ve nörokinin (NK1) reseptör antagonisti maropitant sitrattır (1mg/kg SC veya 2 mg/kg PO, günde bir) (6).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (örneğin, enalapril, benazepril) böbrek koruyucudur ve kronik böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatabilir. Anjiyotensin II efferent arteriyoler vazokonstriksiyonu artırır, bu da intraglomerüler hipertansiyon ve proteinüriye katkıda bulunur. Mezangiumdaki protein trafiğinin artması glomerüler sklerozisi kolaylaştırır. ACE inhibitörleri, intraglomerüler hidrostatik basıncı düşürerek Bowman boşluğu ve mezangiyumdaki protein filtrasyonunu azaltır. Enalapril 0.5 mg/kg PO 24 saatte bir kez veya 12 saatte bir kez, ya da benazepril 0.25 ila 0.5 mg/kg PO 12 saatte bir dozunda kullanılabilir. Benazepril'e KBY'si olan kedilerde iyi tolerans gösterir ve proteinüriyi azalmaktadır (57).

Anjiyotensin reseptör blokerleri; Anjiyotensin reseptör blokerleri de proteinüriyi azaltmak için tek başına veya ACE inhibitörleri ile bir arada kullanılabilir. Losartan nonazotemik hastalarda 0.5 mg/kg/gün dozunda, azotemik hastalarda ise 0.125 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Telmisartan 1.0 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir ve kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde UPC oranını düşürmekteki etkisinin benazepril'e benzediği gösterilmiştir (57).

Endokrin replasman sağaltımı, Eritropoietin; Rekombinant insan eritropoietin veya EPO (epoetin alfa (Epogen), darbepoetin alfa (Aranesp) KBY'si olan kedilerde nonrejeneratif anemiye düzeltmek için kullanılmaktadır. EPO sağaltımı uygulanan kedilerde anemi düzelir, kilo alırlar, iştahları artar, tüy tabakası ve sahipleri ile sosyalleşebilirlikleri iyileşir. Kedilerde epoetin alfa kullanılması, sağaltıma başlandıktan sonra 30 ila 90 gün içinde anti-EPO antikor oluşumu açısından % 20 ila % 40 risk taşır ve antikor gelişimi şiddetli anemi ile sonucunda transfüzyona bağımlılıkla sonuçlanabilir. Epoetin alfanın başlangıç dozu haftada 3 kez SC 100U/kg'dır. Sağaltım sırasında hematokrit yakından izlenmeli ve doz %30 ila %40'lık bir hedef hematokrit korunacak şekilde ayarlanmalıdır. Hayvanın hematokriti hedef ağırlığa erişir erişmez verilme sıklığı haftada ikiye düşürülür. Hayvan epoetin alfa ile sağaltılmakta iken hematokrit değerindeki küçük ardışık düşüşler anti-EPO

antikor oluşumunun olası kanıtıdır. Gözlemlenen diğer istenmeyen etkiler kusma, nöbetler, hipertansiyon, uveitis ve mukokutan aşırı duyarlılık benzeri reaksiyonlardır. Potansiyel istenmeyen etkileri ve pahalı olması nedeni ile epoetin alfa sadece şiddetli ve semptomatik anemisi (örneğin, hematokrit % 12- % 15) olan hayvanlarda kullanılır. Hayvanda demir eksikliği olmaması için EPO sağaltımı sırasında (ideal olarak öncesinde) demir takviyesi yapılmaktadır. Darbepoetin alfanın 2 ilave glikolizlenme yeri vardır ve bu biyolojik yarı ömrünü üç misli uzatır. Düşük dozda (haftada bir kez 0.25-0.5 mg/kg SC) ve hematokrit hedef ağırlığının alt sınırına ulaşıldığında (%30) iki haftada bir kez verilebilir. Hematokrit hedef ağırlığının üst sınırına erişebildiğinde (%40) her üç haftada bir kez verilebilir (6).

Kalsitriol; Böbrekte 25-hidroksikolekalsiferol tubuler hücrelerdeki 1α -hidroksilaz ile D3 vitaminin aktif formu olan 1.25 dihidroksikalsiferol'e (kalsitriol) dönüştürülür. 1α -hidroksilaz PTH ve hipofosfatemi tarafından uyarılır ve kalsitriol ile fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) tarafından inhibe edilir. Kalsitriolün asıl etkileri kalsiyum fosfatın bağırsakta emilimini arttırmak, kemikten PTH aracılı kalsiyum ve fosfor resorpsiyonunu kolaylaştırmak, kalsiyum ve fosfatın renal tubuler reabsorpsiyonunu arttırmak ve paratiroid bezler tarafından PTH sentezinin kontrolü üzerinde negatif geri bildirim sağlamaktır. Bu etkinin göreceli olarak eksikliği KBY'si olan hastalarda renal sekonder hiperparatiroidizmin gelişiminde önemli bir rol oynar. Kalsitriol paratiroid bezindeki kalsitriol reseptörlerine geri bildirim yapabildiği ve PTH sentezini ve sekresyonunu azaltabildiği için renal sekonder hiperparatiroidizmin yönetimine yardımcı olur. Eğer $Ca \times Pi$ çözümlülük çarpımı 60 ila 70' ten fazla ise yumuşak doku mineralizasyonu riski nedeniyle kalsitriol sağaltımından kaçınılmalıdır. Kalsitriol yalnızca hiperfosfatemi düşük fosforlu bir diyet ve gerekirse oral fosfor bağlayıcılarla yeterince kontrol altına alındıktan sonra kullanılmalıdır. Çok düşük dozda kalsitriol (2.5-3.5 ng/kg/gün) renal sekonder hiperparatiroidizmi önlemek veya geriletmek için kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde kullanılmaktadır. Hiperkalseminin fark edilmesi için seri serum kalsiyum konsantrasyonlarının izlenmesi gerekir. Kalsitriol ile sağaltılan kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde serum PTH konsantrasyonları hızlı bir şekilde düşer ve sağkalım süreleri uzayabilir (6).

Anabildik steroidler; Pek çok ürün vardır ancak kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde anabolik steroidlerin etkinliğini gösteren uzun süreli herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Anabildik steroid kullanımı kedilerde hepatotoksik olup yüksek karaciğer enzim etkileri, K vitaminine yanıt veren koagülopati, kolestaz ve hepatik lipidiozis ile ilişkilendirilmiştir. Anabolik steroidler genellikle kronik böbrek yetmezliği olan köpek ve kediler için önerilmez (57).

Kan basıncını kontrol eden maddeler; Sistemik hipertansiyon, üremik krizler, daha hızlı ilerleme ve kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde mortalite açısından bir risk faktörüdür. Kedilerde hipertansiyonun gerçekten var olup olmadığına karar vermek zor olabilir. Sistolik kan basıncı 150 ila 159 mmHg olan ve hedef organ hasarına ilişkin (örneğin, kardiyovasküler veya oküler komplikasyonlar) bulguları olan kediler antihipertansif sağaltım uygulanmalıdır. Sistolik kan basıncı 160 ila 179 mmHg veya daha yüksek olanlara hedef organ hasarı bulgusuna bakılmaksızın hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan kediler için hazırlanmış diyetlerin çoğunda tuz oranı düşüktür, sodyum kısıtlamasının sistemik kan basıncı üzerinde sınırlı bir etkisi olabilir ve kedilerde idrarla potasyum kaybının artmasına ve renin-anjiyotensin sistemini etkinleştirerek hipokalemiye katkıda bulunabilir. Diüretikler (örneğin, furosemide) dehidrasyon ve prerenal azotemi kaygısı nedeni ile kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde hipertansiyonu sağaltmakta kullanılmaz. ACE inhibitörlerinin sistemik kan basıncı üzerindeki etkisi az olsa da diğer potansiyel olarak yararlı etkileri bunların kronik böbrek yetmezliği olan kedilerde kullanılmasında tercih nedenidir. Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin (örneğin, amlodipine) 0.625-1.25 mg PO 24 saatte bir kullanılması kedilerde hipertansiyon sağaltımında etkili bulunmuştur (57).

4. Sonuç

Kedilerde böbrek hastalıkları oldukça sık görülmekte olup yaş ilerledikçe bu oran daha da artmaktadır (3). Böbrek hastalıklarının çoğu subklinik seyretmekte ve hayvan sahiplerinin dikkatini çekmeden uzun süre devam etmektedir. Böbrek yetersizliği ortaya çıktığında ise nefronların %70 ve daha fazlası fonksiyon göremez hale gelmektedir. Akut dönemde böbrek hastalıklarının tedavisi mümkün ve oluşan hasar geri dönüşümlü iken ne yazık ki kronikleşen olgularda çoğunlukla tedavi mümkün olmamakta ve böbrek hasarları kalıcı olmaktadır (2,3,33). Dolayısı ile erken dönemde böbrek hastalıklarının teşhis ve tedavisi son derece önemlidir. Hazırlanan bu kitap bölümü ile de kedilerde akut ve kronik böbrek yetmezliği ile ilgili güncel bilgiler sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Gardner Jr KD. Cystic kidneys. *Kidney Int.* 1988;33:610-621.
2. Hazıroğlu R, Milli ÜH. Veteriner Patoloji, Esre H, Kıran MM, Çiftçi K, (editörler), Ankara, Türkiye: 2. Baskı, Medipres Yayıncılık; 2001;137-216.
3. Grauer GF. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats, *Vet Clin Small Anim.* 2005;35:581-596.

4. Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim.* 2009;41:1–14.
5. Langston C, Eatroff A. Acute kidney injury. Little S (editör). August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7. Ontario, Kanada: WB Saunders Elsevier; 2016:483-498.
6. Monaghan K, Nolan B, Labato M. Feline Acute Kidney Injury. *JFM* 2012;14:785–793.
7. Connally HE, Thrall MA, Hamar DW. Safety and efficacy of high-dose fomepizole compared with ethanol as therapy for ethylene glycol intoxication in cats. *J Vet Emerg Crital Care*, 2010;20(2):191–206.
8. Abuelo G. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *N Engl J Med.* 2007;357:797-805.
9. Berent AC. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J Emerg Critical Care*, 2011; 21(2):86–103.
10. Henry CJ, Turnquist SE, Smith A ve ark. Primary Renal Tumours in Cats: 19 Cases (1992–1998). *JFMS* 1999;1(3):165–170.
11. Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *The Veterinary Journal*, 2011;187(1): 18–22.
12. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *JASN* 2011;22(6):999–1006.
13. Sutton TA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62, 1539–1549.
14. Bonventre JV. Recent Advances in the Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure. *JASN*, 2023;14:2199–2210.
15. Grauer GF. Small Animal Internal Medicine. Nelson RW, Couto CG editörler), 4. Baskı. St. Louis (MO) USA: Mosby Elsevier; 2009:645–59.
16. Cowgill LD, Francey T. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ettinger SJ, Feldman EC (editörler), 6. ed. St. Louis (MO) USA: Elsevier Saunders; 2005:1731–51.
17. Cowgill LD, Elliott D. (2000). Acute renal failure. Bonaquna JD, Kirk RW (editörler), Kirk's current veterinary therapy. XIII, Small animal practice, 2. ed, Philadelphia USA: WB Saunders; 2000:1615–1633.
18. Greenlee JJ. Experimental canine leptospirosis caused by *Leptospira interrogans* serovars pomona and bratislava. *J Vet Res.* 2005;66:1816–1822.
19. Arieff AI. Neurologic aspects of kidney disease. 2. Baskı, Philadelphia USA: Saunders Elsevier; 2008:1757–1783.

20. Krawiec DR. Managing Gastrointestinal Complications of Uremia. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract.* 1996;26(6):287–1292.

21. Antoniadis DZ, Markopoulos AK, Andreadis D, Balaskas I, Patrikalou E, Grekas D. Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: Report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006;101(5),608–613.

22. Goldstein RS, Tarloff JB, Hook JB. Age-Related nephropathy in laboratory rats. *The FASEB Journal*, 1988;2(7):2241–2251.

23. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 2008;73(4):391–398.

24. Fiaccadori E, Cremaschi E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 2009;15(6):474–480.

25. Mitch WE. Amino acid release from the hindquarter and urea appearance in acute uremia. *J Physiol.* 1981;241:415–419.

26. Mitch WE. Protein and amino acid metabolism in uremia: influence of metabolic acidosis. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:205–207.

27. Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A Novel Clinical Scoring System for Outcome Prediction in Dogs with Acute Kidney Injury Managed by Hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22:301–308.

28. Cowgill LD, Francey T. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. Dibartola SP. (editör), 3. ed, St Louis USA: Saunders Elsevier; 2006: 650-677.

29. Langston C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract.* 2008;38(3):677–97.

30. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM. Fluid accumulation, survival, and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(5):422–7.

31. Chew DJ, Gieg JA Fluid therapy during intrinsic renal failure. Dibartola SP. (editör), Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 3. ed, St Louis USA: Saunders Elsevier; 2006: 518-540.

32. Barsanti JA. *Urinary tract catheterization and nosocomial infections in dogs and cats.* Proceedings of the ACVIM Forum. Anaheim CA, 2010: 445–7.

33. Grauer GF. Acute renal failure and chronic kidney disease. 4. ed, St. Louis (MO) USA: Mosby Elsevier; 2009: 645–59.

34. Cowgill LD, Francey T. Acute uremia. Ettinger SJ, Feldman EC. (editörler). *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 6. Ed. St/Louis, Missouri USA: Elsevier Saunders; 2005:1731-1751.

35. Saker KE, Remillard RL. Critical care nutrition and enteral-assisted feeding. 5. Baskı, Topeka: Kansas: Mark Morris Institute, 2010:439–76.
36. Thomovsky E, Reniker A, Backus R. Parenteral nutrition: uses, indications, and compounding. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2007;29(2): 76–85.
37. Li Y, Tang X, Zhang J. Nutritional support for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1:CD005426.
38. Taugner F, Baatz G, Nobiling R. The renin-angiotensin system in cats with chronic renal failure. *J Comp Pathol.* 1996;115:239–252.
39. Reynolds BS, Lefebvre HP. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors—What do we know? *JFMS* 2013;15:3–14.
40. Deguchi E, Akuzawa M. Renal Clearance of Endogenous Creatinine, Urea, Sodium, and Potassium in Normal Cats and Cats with Chronic Renal Failure. *J Vet Med Sci.* 1997; 59(7):509–512.
41. İmren HY. Kedi ve Köpek Hastalıkları. Ankara, Türkiye: Medisan Yayınevi; 1998:222-223.
42. Osborne CA Finco DR. Canine and feline urolithiasis. Osborne, CA, Finco DR (editör), Canine and feline urolithiasis. Canine and Feline Nephrology and Urology, 1. ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1995:798-889.
43. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya. Ankara Türkiye: Medisan Yayınevi; 2000:74, 225.
44. Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, Nabity MB, Segev G. Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Vet Clin North Am: Small Anim Pract.* 2016;46(6): 995–1013.
45. Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. Bartges J, Polzin DJ (editörler), Nephrology and Urology of Small Animals, New Jersey USA: John Wiley&Sons Inc; 2014;431-471.
46. Brushinsky D. Disorders of calcium and phosphorus home-ostasis. Primer on Kidney Diseases. 4. ed. Philadelphia USA: Saunders Elsevier; 2005:120–130.
47. Finco D. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res.* 1992;53:2264–2271.
48. Block G. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-617.
49. King JN. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2007;21: 906–916.

50. Boyd LM. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22;1111-1117.

51. Elliott J. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract.* 2003;44,65-70.

52. Bartges JW. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim,* 2012;42,669–692.

53. Sparkes A. Understanding feline idiopathic cystitis. *Companion Animals* 2018: 40,95-101.

54. Lees GE. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.*2005;19,377–385.

55. Nothern suburbs veterinary hospital, Chronic renal insufficiency, <https://www.greensboroughvets.com.au>; Erişim tarihi 19 Şubat 2023.

56. Caney S. Management and treatment of chronic kidney disease in cats. *In Practice,* 2016;38(3),10-13.

57. Richard WN. *Küçük Hayvan İç Hastalıkları.* Çeviri Güzel M. 6. Baskı, Malatya Türkiye: Medipress Yayınevi, 2020: 686-702.

BÖLÜM II

KÖPEKLERDE MİYOKARDİTİSE NEDEN OLAN ENFEKSİYÖZ ETKENLER

Infectious Factors Causing Myocarditis in Dogs

Damla YILDIRIM¹ & Mustafa KABU²

¹(*Yük. Lis. Öğr.*), *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*
E-mail: damlayldirim@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3270-9298

²(*Prof. Dr.*), *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*
E-mail: mustafakabu@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0554-7278

1. Giriş

Kalp, dolaşım sisteminin merkezidir. (1) Temel yapısı kalp kası (myocardium) olan 4 odadan oluşur. Myocardium ya da kalp kası, kalp duvarının büyük kısmını meydana getirir.(2) Kalp duvarının esas unsurunu oluşturan katmandır.(3) Miyokarditis, miyokardiyal nekroz veya dejenerasyon ve inflamasyonun varlığı ile karakterize edilen bir miyokardiyal hastalık şeklidir.(4) Köpek ve kedilerde görülen dolaşım sistemi hastalıkları son yıllarda ülkemizde de giderek artan bir yer edinmektedir. (5,6) Kalp hastalıkları köpeklerde de neredeyse insanlarda olduğu kadar yaygın bir şekilde görülmektedir.(7,8) Çeşitli fiziksel, kimyasal ve enfeksiyöz ajanlar miyokardiyal dokuya zarar verebilir.(4) Miyokardit veya miyokardın enflamasyonu, çok çeşitli sistemik hastalıklarda bulunan yaygın bir lezyondur, ancak nadiren birincildir.(9) Kalp, enfeksiyöz ajanın doğrudan istilası, toksinler veya hastanın kendi bağışıklık sisteminin yanıtından dolayı hasar görebilir. (10) Kalp hastalığının klinik belirtileri hastalığın türüne ve ciddiyetine bağlıdır,

ancak çoğu durumda başlangıçta asemptomatiktir.(8) Hızla gelişim göstermekte olan farklı yöntemler sayesinde, kalp hastalıklarının teşhisi yüksek güvenilirlik düzeyinde yapılabilmektedir.(5,6)

2. Kalbin Yerleşimi ve Anatomik Yapısı

Kalp, dolaşım sisteminin merkezidir. Şekil bakımından, tabanı yukarıda, tepesi aşağıda olan bir koniyle benzerlik göstermektedir. Karnivorlarda yuvarlak bir koni biçimindedir. Karnivorlarda aşağı yatık pozisyonda bulunur ve 3.-7. kaburgalar arasında yer alır. (1) Mediastinum'da %60 oranında orta düzlemin solunda konumlanmıştır. Basis cordis horizontal olarak göğüs kafesinin ortasına yerleşmiştir. Genç bireylerde kalbin ön tarafı timus'la komşudur. Bazen kalbin arka tarafından diaphragma'ya kadar uzanır.(2)

Kalbin göğüs boşluğundaki konumu hayvanın cinsiyetine, yaşına ve özellikle genel çalışma tarzına göre değişir. Kalbin yeri ayrıca hayvan türleri arasında da değişiklik gösterir.(1) Ortalama olarak, kalp vücut ağırlığının %0,75'i kadardır.(2)

Temel yapısı kalp kası (myocardium) olan 4 odadan oluşur. Bu odalar; atrium dextrum, atrium sinistrum, ventriculus dexter ve ventriculus sinister'dir. (2)

2.1. Atriumlar

Sağ kulakçık (atrium dextrum): Sağ kulakçık basis cordis'in dorsokranialinde sağda yer alır. Vena cava cranialis, vena cava caudalis ve sinüs coronarius'tan gelen kanı alır. (2)

Sol kulakçık (atrium sinistrum): Sol kulakçık basis cordis'in dorsokaudalinde solda yer alır. Atrium sinistrum'a vena pulmonales'in taşıdığı temiz kan gelir. Şekil ve yapı bakımından atrium dextrum ile aynıdır. Ostium atrioventriculare sinistrum ile ventriculus sinister'e açılır. (2)

2.2. Ventriculuslar

Sağ karıncık (ventriculus dexter): Ventriculus dexter, kirli kanı atrium dextrum'dan alarak akciğerlere taşıyan truncus pulmonalis'e pompalar. Ostium atrioventriculare dextrum'da valva tricuspidalis ya da valva atrioventricularis dextra bulunur. Bu kapaklar deliği çevreleyen skleton cordis'in anuli fibrosi'sine yapışan üç adet kapaktan meydana gelir. Valva tricuspidalis, kalbin sistolik evresinde kanın ventriculus dexter'den atrium dextrum'a geçişinin engellenmesinden görevlidir. Diastol evresinde kan, valva trunci pulmonalis sayesinde truncus pulmonalis'ten ventriculus dexter'e geçişi engellenmiş olur.

Valva trunci pulmonalis; üç adet valvulae semilunaris'ten oluşur ve truncus pulmonalis'in başlangıcında bulunur. (2)

Sol karıncık (ventriculus sinister): Venae pulmonales'le akciğerlerden atrium sinister'e gelen temiz kan, ventriculus sinister'in kontraksiyonu ile aorta vasıtasıyla bütün vücuda dağılım gösterir. İki karıncığın hacminin aynı olmasına karşın ventriculus sinister'in duvarı ventriculus dexter'den daha kalın bir yapıya sahiptir. Ostium atrioventriculare sinistrum'da, valva mitralis olarak bilinen valva atrioventricularis sinister bulunur. Bu kapakların yapısı sağ taraftaki kapaklara benzemekle beraber tek fark iki kapaktan oluşuyor olmasıdır. Ostium aortae, ventriculus sinister'den aorta ascendens'e açılır. Delik diastol esnasında valva aortae ile kapatılır. Valva aortae, valva trunci pulmonalis'e benzer ancak noduli valvularum semilunarium daha belirgindir. (2)

2.3. Kalbin Dış Katmanı: Pericardium

Pericardium kalbin şekline uyan ve onu dıştan tamamen saran torba şeklinde bir örtüdür. Kalbe giren ve kalpten çıkan damarların kalbe yakın kısımlarını da örter. (1) Pericardium'un boşluğuna cavum pericardii adı verilir. Bu boşluk içerisinde kalbin hareketini kolaylaştıran, seröz karakterde ve az miktarda bir sıvı olan liquor pericardii bulundurulur. Pericardium dış tarafında olan fibröz ve iç tarafta olan seröz iki bölümden meydana gelmiştir. (2)

2.4. Kalbin İç Katmanları

2.4.1. Epicardium

Kalbin yerleştiği boşlukta kalbi örten seröz zar perikardiyumun visseral yaprağıdır. Subepikardiyal tabaka olarak da adlandırılan bu katmanda damarlar, sinirler ve sinir gangliyonları da bulunur. Kalbi saran yağ doku da bu katmanda birikim gösterir. (3)

2.4.2. Myocardium

Myocardium ya da kalp kası, kalp duvarının büyük kısmını meydana getirir. Çekirdeklerinin merkezde olmasıyla karakterize modifiye çizgili kas ipliklerinden oluşur. Çizgili kasların tersine kalp kas hücrelerinde yorgunluk durumu şekillenmez ve otonom sinir sistemi tarafından uyarıları kontrol edilir. Kulakçıkların kas tabakası karıncıkların kas tabakasına göre incedir.(2)

Kalp duvarının esas unsurunu oluşturan katmandır. Ventriküllerde kasın kontraksiyonu nedeni ile atriyumlara oranla daha kalın bir yapı gösterir. Kalbin esasını oluşturan kalp kasında miyofibrillerin bantlaşma göstermesi nedeniyle çizgилilik görülür. Kalp kası tellerinin birbirlerine bağlandıkları noktalar

ışık mikroskobunda kalın diskler olarak görülür, interkalat diskler olarak adlandırılır. Bu diskler kalbin özellikle M.papillaris bölümünde belirgindir. Kalp kası hücreleri, ayrıca kollateral bağlantı adı verilen yan kollar ile de birbirine bağlanırlar. Kalp kası telleri arasında bağ dokuda bol miktarda kan damarı vardır. (3)

2.4.3. Endocardium

Endokardiyum, kalbin iç yüzünü örten katmandır. (3) Endocardium boşlukları, auricuları döşeyen ve damarların iç katmanlarıyla devam eden ince ve düzgün bir zardır. Epicardium paricardium'un bir parçasıdır. (2)

Lümenenden itibaren endotel ve subendotelden oluşur. Endotel, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşmuştur. Subendotel fibroelastik bağ dokudan meydana gelmiştir, elastik iplikler ve düz kas hücrelerinden zengindir, kalbin iletim sistemine ait purkinje hücreleri de bu katmanda yer almaktadır. Subendokardiyal katman, miyokardiyal katman ile devam eder. (3)

2.5. Kalp Duvarının Yapısal ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Kalp kası temel olarak atriyal kas, ventriküler kas ve uyarıcı ve iletici özelliği bulunan kas lifleri olmak üzere üç temel kas tipinden oluşur. Atriyal ve ventriküler hücreler, kontraksiyon olma yeteneğine sahip kalp kasını oluştururlar. Uyarıcı hücreler, elektriksel impuls üretme, iletici hücreler ise bu impulsun ilgili kalp kaslarına iletimini gerçekleştirme yeteneğindedirler. Bazı kalp hücreleri dış uyarım olmaksızın kendiliğinden depolarize olurlar (otomatisite). Bu özel hücrelerden oluşmuş dokulara uyarı düğümleri denir. (11)

Kalbin duvar yapısı temel olarak kontraksiyon için özelleşmiş kalp kası, valvüllerin bağlanması için özelleşmiş fibröz iskelet ve kas kontraksiyonlarının senkronizasyonu için özelleşmiş bir iç iletim sisteminden oluşmaktadır. (3)

Kalp duvarı atriyum ve ventriküllerde esas olarak aynı yapıya sahiptir, ancak fonksiyonel aktivitedeki farklılıklar nedeni ile katmanları oluşturan unsurların yoğunluklarında farklılıklar görülmektedir. Kalp duvarı damarda olduğu gibi 3 ana kattan oluşmuştur ve bu katmanlar damar katmanları ile eş olarak kabul edilmektedir. Damar duvarındaki intima, mediya ve adventisyaya karşı gelen kalp duvarı katmanları endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyumdur.(3)

3. Köpeklerde Enfeksiyöz Miyokarditis

Miyokarditis, miyokardiyal nekroz veya dejenerasyon ve inflamasyonun varlığı ile karakterize edilen bir miyokardiyal hastalık şeklidir. Çeşitli fiziksel, kimyasal ve enfeksiyöz ajanlar miyokardiyal dokuya zarar verebilir. (4)

Enfeksiyöz miyokarditis, kalp kasının çeşitli enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak yangılanmasıdır. Kalp kasını veya diğer organ veya sistemleri etkileyen pek çok enfeksiyon, miyokarditise neden olabilir. (11) Enfeksiyöz miyokarditis virüs, bakteri, protozoon, mantar ve parazit nedenli etkenlerin varlığına bağlı olarak meydana gelir. (12)

Miyokardit veya miyokardın enflamasyonu, çok çeşitli sistemik hastalıklarda bulunan yaygın bir lezyondur, ancak nadiren birincildir. (9) Çok çeşitli unsurlar miyokardiyumu etkileyebilir.(10) Birçok enfeksiyöz hastalıkta hematojen olarak ve ayrıca endokardiyum ve perikardın inflamatuvar lezyonlarından doğrudan yayılarak ortaya çıkar.(9) Kalp, enfeksiyöz ajanın doğrudan istilası, toksinler veya hastanın kendi bağışıklık sisteminin yanıtından dolayı hasar görebilir.(10)

Miyokarditiste immün ve inflamatuvar yanıtların efektörleri, miyokard üzerinde çok sayıda zararlı etkiye sahip olabilir: sitolitik T lenfositleri, fokal kardiyak miyosit nekrozu üretebilir; aktive edilmiş lenfositler ve makrofajlar, değişen kardiyak miyosit metabolizmasına, azalan kontraktiliteye ve aritmilere ve artmış matris ve miyokard fibrozisine yol açabilen bir dizi inflamatuvar sitokin salabilir. (10)

Miyokarditis sonucunda kardiyak aritmiler ve miyokardiyal fonksiyon yetersizlikleri gelişir. (11) Miyokarditis kalıcı kardiyak aritmilere neden olabilir ve ilerleyici şekilde miyokardiyal fonksiyonu bozabilir.(10) Plazma kardiyak troponin I (cTnI) seviyeleri sıklıkla yükselerek miyokardiyal hasarı düşündürür.(4)

Miyokarditisten kaynaklanan ölüm, inflamasyonun genellikle odaksal olduğu ve büyük ölçüde gözden kaçabileceği aritmi nedeniyle akut olarak meydana gelebilir. Ölümcül olmayan miyokardit vakaları, yoğun kardiyak miyosit kaybı ve fibrozu takiben konjestif kalp yetmezliğine ilerleyebilir. (9)

4. Köpeklerde Miyokarditise Neden Olan Enfeksiyöz Etkenlerin Sınıflandırılması ve Klinik Belirtileri

4.1. Viral Etkenler

Viral miyokarditis deney hayvanları ve insanlarda akut viral enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyotropik virüsler bazı türlerde miyokarditis ve sonucundaki kardiyomiyopatinin patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir, ancak köpeklerde sıkça fark edilmemektedir. Hayvanın kendi bağışıklık sisteminin viral ve nonviral antijenlere yanıtlarının miyokardiyal yangı ve hasara katkısı olur. (10)

4.1.1. *Canine Herpes Virus*

Yavru köpeklerde in utero Herpes virus enfeksiyonu intranükleer inklüzyon cisimcikleri olan, fatal nekrotize miyokarditise neden olabilir. (13)

Süt emme dönemindeki yavru köpeklerin deneysel Herpes virüs enfeksiyonu da fetal veya perinatal ölüme yol açan, intranükleer inklüzyon cisimcikli nekrotizan miyokarditise neden olmaktadır. (10)

4.1.2. *Canine Parvo Virus*

Parvoviral miyokarditis 25-30 yıl önce tanımlanmıştır. (13) Köpek parvo virüsü (CPV), genç yavru köpeklerde görülen miyokarditin bir nedeni olarak iyi bilinmektedir; ancak birçok veteriner hekim, yaygın aşılamanın köpeklerde parvo virüs miyokarditini neredeyse tamamen ortadan kaldırdığını varsaymaktadır. (14) Perinatal parvoviral enfeksiyon, yavru köpeklerde nekrotizan miyokardite neden olur ve bu da akut yüksek mortalite veya ilerleyici kalp hasarı ile sonuçlanır. Yaygın aşılama, köpek parvoviral miyokardit salgınını önemli ölçüde azaltmış olsa da köpek parvo virüs 2 miyokardiyal enfeksiyonunun, genç köpeklerde miyokardit, kalp hasarı ve/veya fibrozis yoluyla onarımın yeterince tanınmayan bir nedeni olduğu varsayılmalıdır. (14)

Bu, bariz şekilde sağlıklı görünen 4 ila 8 haftalık yavru köpeklerde perakut nekrotizan miyokarditis ve (akut solunum güçlüğü belirtileri ile birlikte veya olmaksızın) ani ölümlerle nitelenir. (10) Genç ergin köpeklerde ise orta dereceli miyokarditise bağlı dilate kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği gelişir. Bu bozukluklara bağlı olarak hayvanlarda sistolik üfürüm, gallop ritim ve aritmiler oluşur. (11)

Parvovirüs, neonatal enfeksiyondan sağ kurtulan genç köpeklerde bir DCM türüne neden olabilir; bazı kanin ventriküler miyokardiyal örneklerde klasik intranükleer inklüzyon cisimciklerinin yokluğunda viral genetik materyal belirlenmiştir. (10)

Otopsi sırasında, kalplerin multifokal miyofiber nekroz, mononükleer hücre infiltratı ve miyokardiyal çekirdeklerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile genişlediği bulunmuştur. (4)

New York Hayvan Sağlığı Teşhis Merkezi arşivlerinden 2007'den 2015'e kadar 2 yaşından küçük 40 vaka ve 41 kontrol köpeğinden formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş dokulardan DNA ekstrakte edilmesi ile yapılan bir çalışmada, vakalarda miyokardiyal nekroz, inflamasyon veya fibroz tanısı bulunurken, aynı yaştaki kontrollerde miyokardiyal lezyonlar olmadığı bildirilmiştir. Miyokardiyumda CPV-2 DNA saptanması, miyokardiyal lezyonlarla anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. (14)

Yapılan çalışmada patoloji raporlarının gözden geçirilmesi, 40 vakanın 26'sında miyokarditin ölüm nedeni veya ölüme önemli bir katkı olarak kabul edilmek için yeterli şiddette olduğunu gösterdiğini ortaya koymuştur. 40 olgunun 32'sinde bir miktar kardiyomiyosit nekrozu, 30'unda inflamasyon ve 21'inde bir dereceye kadar miyokardiyal fibroz varlığı belirtilmiştir. (14)

Ayrıca doğumdan sonraki 2 hafta içinde veya daha az yaygın bir bulaşma yolu olarak geç rahimde enfekte olduklarında, bağışıklığı düşük annelerin yavruları kardiyomiyositlerin enfeksiyonuna ve ardından yüksek ölüme sonuçlanan nekrotizan miyokardite duyarlıdır. Bu yavruların miyokard enfeksiyonu sıklıkla kalp yetmezliği veya 3 ila 4 haftalıkken ani ölüme ilişkilidir. (14)

4.1.3. Canine Distemper Virus

Kanin distemper virüsü yavru köpeklerde miyokarditise neden olabilir. (10) Ancak, multisistemik semptomlar genellikle baskındır. (13)

CDV, köpek miyokarditinin bir nedeni olarak ders kitaplarında tanımlanmış olmasına rağmen, bir literatür araştırması, miyokardit ile doğal olarak edinilmiş birkaç CDV enfeksiyonu vakası bulmuştur. Deneysel bir CDV enfeksiyonu çalışması, genç yavru köpeklerde miyokard nekrozu ve enflamasyonu göstermiştir. (15)

Yapılan bir çalışmada 4 ile 7 hafta yaş aralığında olan dört köpekte doğal olarak edinilmiş CDV enfeksiyonu tespit edildiği ve bu dört olgununda tanılarının histopatoloji, IHC ve PCR testi ile desteklendiği belirtildi. Bu dört köpeğin hepsine başta lenfositler ve daha az sayıda nötrofil ve makrofaj olmak üzere multifokal, hafif ile orta şiddette miyokarditis tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca köpeklerin tümünün miyokardiyumda CVD için pozitif immünoaktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. (15)

Miyokardiyumdaki histolojik değişiklikler parvovirüs miyokarditisinin klasik türü ile karşılaştırıldığında hafiftir. (10)

4.1.4. West Nile Virus

Batı Nil virüsü köpeklerde nadiren gözlemlenmiştir. (4) Batı Yarımküre dışında, BNV onlarca yıldır endemiktir. Karnivorların bu virüsün epidemiyolojisinde önemli olduğu düşünülmemiştir. (16)

Miyokardiyal kanama ve nekroz bölgeleriyle, şiddetli lenfositik ve nötrofilik miyokarditis ve vaskulitise neden olduğu bildirilmiştir. Şüpheli klinik belirtiler letarji, iştah azlığı, aritmiler, nörolojik belirtiler ve ateşi içerebilir. Tanı için immünohistokimya, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), seroloji ve virüs izolasyonu kullanılmaktadır. (10)

Fokal olarak yaygın kanama ve miyonekroz ile şiddetli lenfositik, nötrofilik miyokardit ve vaskülit gözlenmiştir. (4)

2002 yılında, 8 yaşında, kısırlaştırılmış erkek Irish Setter-Golden Retriever melezi bir köpeğin 3 günlük uyuşukluk, anoreksiya, polidipsi, göz akıntısı, ateş ve halsizlik şikâyeti ile hastaneye kaldırıldığı, BNV tanısı konduğu ve 7 günlük bir hastalıktan sonra köpeğe ötenazi uygulandığı bildirildi. Otopsi sonrasında çoklu doku örnekleri sabitlendikten ve rutin tanısal histopatoloji için işlendikten sonra nekropside köpeğin dejenere veya nekrotik miyokardiyal hücrelerle ilişkili çok sayıda gevşek lökosit agregatıyla belirgin miyokarditis (özellikle kulakçıklarda) geçirdiği belirtilmiştir. (16)

4.2. Bakteriyel Etkenler

Bakteriyemi ve bakteriyel endokarditis veya perikarditis odaksal veya çok odaklı suppuratif miyokardiyal yangıya veya apse oluşumuna neden olabilir. Vücudun herhangi bir başka yerinde lokalize enfeksiyonlar organizmaların kaynağı olabilir. (10)

Bakteriyel miyokarditislerde halsizlik, kilo kaybı ve yüksek ateş görülür. (11) Aritmiler ve kardiyak iletim anormallikleri yaygındır, ancak eş zamanlı valvular endokarditis veya altta yatan diğer bir kardiyak defekt yoksa üfürümler nadirdir. Seri bakteriyel kan kültürleri, seroloji ya da PCR organizmanın belirlenmesine olanak tanıyabilir. (10)

Bakteriyel miyokarditis olgularının prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir. (17)

4.2.1. *Borrelia burgdorferi*

Kesin tanı nadiren kanıtlanırsa da çoğunlukla köpeklerde miyokarditisin bir nedeni olarak söz edilir. (10) Köpeklerde *Borrelia burgdorferi* veya yakın ilişkili türleri Lyme miyokarditisine neden olabilir. (13) İrlanda da yapılan yakın tarihli bir vaka serisinde Lyme hastalığı kanın miyokarditisin en yaygın nedeni olduğu bildirilmiştir. (10)

Lyme hastalığı; *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) adı verilen spiroket tarafından oluşturulan, özellikle *Ixodes* cinsi kenelerin vektörlük yaptığı, multisistemik ve zoonoz yapıda infeksiyöz bir hastalıktır. (18,19,20) Lyme hastalığı olan köpeklerde yüksek dereceli, AV bloğu kesin bulgudur. Senkop, miyokardiyal kontraktilitede azalma ve ventriküler aritmiler de etkilenen köpeklerde bildirilmiştir. (10)

Lyme miyokarditisinin patolojik bulguları miyokardiyal nekroz bölgeleri ile plazma hücresi infiltratları, makrofajlar, nötrofiller ve lenfositleri içerir.

Bunlar insanlarda Lyme karditis bulgularına benzer. Varsayımsal tanısı, diğer sistemik belirtiler ile birlikte veya olmaksızın, pozitif (ya da artan) serum titreleri veya pozitif bir SNAP testi ile eşzamanlı miyokarditis belirtilerine dayanarak konur. İmmun histokimyasal boyamalı endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulayabilir. Uygun antimikrobiyel sağaltıma rağmen köpeklerde AV iletim bloğu çözülebilir veya çözülmeyebilir ve geçici ya da kalıcı yapay pil gerekebilir. (10)

Yapılan bir çalışmada 27 kg vücut ağırlığına sahip, 1.5 yaşında bir erkek İrlandalı pasör köpeğin şiddetli nefes darlığı ve egzersiz intoleransı şikayetleri ile veteriner kliniğine getirildiği, yapılan rutin muayene sonrasında kardiyolojik muayene açısından EKG’de ventriküler hızı 43 vuru/dakika olan bir ventriküler kaçış ritmi gösterdiği ve EKO’da dilate kardiyomiyopati görüldüğü bildirilmiştir. (21) Köpeğin sahiplerinin ötenaziye karar verdiği ve otopsi ile beraber yapılan serolojik ve moleküler incelemeler sonucunda toplanan örneklerde *Borrelia*’nın genetik materyaline ve *Borrelia*’ya özgü antikörlerin varlığına ulaşıldığı bildirilmiştir. Hastalığın seyri ve ek testlerin sonuçları, köpeğin *Borrelia* enfeksiyonunun neden olduğu miyokardit geliştirdiğini göstermiştir. Hem bu vaka çalışması hem de literatür taraması, miyokarditin köpeklerde Lyme hastalığının olası bir komplikasyonu olduğunu ve olumsuz bir prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. (21)

4.2.2. *Bartonella vinsonii*

Bartonella spp. esas olarak vektörler tarafından bulaşan zor üreyen, hemotropik, gram-negatif bakterilerdir. Evcil köpekler, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* için rezervuarlardan biri olabilir çünkü etken bu türlerde uzun süreli bakteriyemiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte, köpeklerin *Bartonella* türlerinin ana rezervuarı olarak rolü net olarak tespit edilememiştir. (22)

İnsan hastalığında olduğu gibi, köpeklerde *Bartonella* enfeksiyonunun klinik spektrumu genişlemektedir. Evcil köpeklerde *B. v. berkhoffii* kardiyak aritmiler, endokardit ve miyokardit, granüloamatöz lenfadenit, granüloamatöz rinit ve burun kanaması ile ilişkilendirilmiştir. (22)

Ayrıca *B. henselae* türü de miyokarditis ile ilişkilendirilmiştir. (23)

4.3. *Paraziter Etkenler*

Miyokardda lokalize olma eğiliminde olan parazitler, iskelet kasına afinitesi olanlarla aynı. Böyle bir afiniteye sahip olmayan parazitler, özellikle anormal bir konakçıda veya normal konakçıda alışılmadık derecede büyük sayılarda göç ediyorsa, dolaşmaları sırasında miyokardda da bulunabilirler. (9)

4.3.1. *Trypanosoma cruzi*

Protozoan parazit *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu Chagas hastalığı, özellikle Kuzey Amerika'nın güney kesiminde köpeklerde yaygındır. (4) İnsan enfeksiyonu olasılığı dikkate alınmalıdır. Bu organizma, Reduviidae familyasından kan emici böcekler ve bunların bölgedeki vahşi hayvanlarda bulunan enzootiği vasıtasıyla insanlara geçmektedir. (10)

T.cruzi amostigotu mononükleer bir hücre infiltratı ve miyokardiyal fiberlerin bozulması ve nekrozu ile miyokarditise neden olmaktadır.(10) *T.cruzi*'nin neden olduğu miyokarditlerde halsizlik, depresyon, taşiaritmiler, AV ileti bozuklukları ve ani ölümler görülür. (11)

Chagas miyokarditisinin akut, latent ve kronik evreleri tanımlanmıştır. Akut evrede laterji, depresyon ve diğer sistemik belirtiler ile birlikte çeşitli taşiaritmiler, AV iletim defektleri veya ani ölüm görülür. Akut aşama, uyuşukluk, genelleştirilmiş lenfadenopati, soluk mukoz membranlar, artmış kapiller dolum süresi ve hepato-splenomegali ile karakterizedir. Klinik belirtiler bazen zor fark edilir. (4) Bu hastalığın tanısı kalın periferik kan frotilerinde tripomastigotların bulunmasıyla akut evrede konur; bu organizma hücre kültüründe veya farelere aşılama yoluyla izole edilebilir. Akut evreden sağ çıkan hayvanlar değişen sürelerdeki subklinik latent evreye girer. Bu evre sırasında parazitemi iyileşir, organizmaya karşı antikorlar ile birlikte kardiyak antijenler gelişir. (10)

Kronik chagas hastalığı ilerleyici sağ taraflı veya generalize kardiyomegali ve çeşitli aritmilerle nitelenir. Ventriküler taşimaritmiler en yaygın olanıdır, ancak supraventriküler taşiaritmiler de olabilir. Sağ dal bloğu ve AV iletim bozuklukları da bildirilmiştir. Ventriküler genişleme ve miyokardiyal fonksiyonda azalma genellikle ekokardiyografik olarak barizdir. Chagas hastalığında genellikle tercihli olarak RV etkilense de son evre hastalık idiyopatik DCM'den ayırt edilemez. Sağ taraflı veya biventriküler yetmezliğe ilişkin klinik belirtiler yaygın olup, ani ölüm meydana gelebilir. Kronik vakaların antemortem tanısı genellikle serolojik test ile tutarlı klinik belirtilerin kombinasyonu ile konur. (10)

4.3.2. *Toxoplasma Gondii*

Toksoplazmozis genellikle bağışıklık sistemi zayıf hayvanda generalize sistemik enfeksiyon ile bağlantılı olarak klinik miyokarditise neden olabilir. Bu organizma ilk enfeksiyondan sonra, kalp ve vücudun diğer çeşitli dokularında ankiste olur. Bu kistlerin rupturu ile dışarı atılan bradizotiler aşırı duyarlılık reaksiyonları ve doku nekrozuna neden olur. (10)

Toxoplazma enfeksiyonlarında ise miyokarditis semptomlarının yanında pnemoni veya ensefalitis semptomları da görülür. (11)

Toksoplazmozda, miyositlerin dejenerasyonu, enflamatuar reaksiyona baskın gelir ve organizma tanımlanabilir. Bununla birlikte, çoğu interstisyel miyokardit vakasında, nedenin teşhisi yalnızca toplam patolojik tabloya bakılarak yapılabilir. (9) Tanı yükselen antikor titreleri ile serolojik teste dayandırılır. Clindamycin veya trimethoprim sulfa ile antiprotozoal sağaltım önerilir. (10)

Ölüm, miyokardiyal lezyonlara nadiren ve genç hayvanların ayak ve ağız hastalığında olduğu gibi miyokardiyal liflerde önemli dejenerasyon/nekroz meydana geldiğinde atfedilebilir. (9)

4.3.3. *Neospora Caninum*

Neosporoz, ilk olarak 30 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanan koksidiyen parazit *Neospora caninum*'un neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Dünya çapında bir dağılıma sahiptir ve parazitin ara ve kesin konakçıları olan köpekleri ve çakallar, tilkiler ve vahşi köpekler gibi diğer köpekleri etkiler.(24)

Köpeklerde protozoal parazit *Neospora caninum*'un neden olduğu oldukça şiddetli bir miyokardit, miyozit ve ensefalomiyelit ile birlikte görülür. Etkilenen köpeklerin yaşı 2 günden 7 yıla kadar değişir.(9) Neosporiozis bazen generalize sistemik sürecin bir parçası olarak klinik miyokarditise neden olabilir.(13) Arka bacak parezi veya ataksi, iskelet kası atrofisi ve bazı durumlarda miyokarditin neden olduğu aritmilere atfedilebilen ani kollaps ile kendini gösterebilir.(9) Etkilenen hayvanlarda neosporal miyokardit ile ilgili belirtiler arasında morarma, halsizlik ve ani ölüm vardır.(24)

Bu organizma ilk enfeksiyondan sonra, kalp ve vücudun diğer çeşitli dokularında ankiste olur. Bu kistlerin rupturu ile dışarı atılan bradizotiler aşırı duyarlılık reaksiyonları ve doku nekrozuna neden olur.(10)

Köpekler tipik olarak *N. caninum* istilasından iki ila üç hafta sonra serokonversiyona uğrarlar, dolayısıyla canlı bir hayvanda neosporoz tanısı klinik belirtiler ile serolojinin kombinasyonuna dayandırılabilir. Neosporoz, indirekt floresan antikor testi, direkt aglütinasyon veya ELISA kullanılarak seroloji ile teşhis edilebilir.(24) Parafine gömülmüş dokuda *Neospora caninum*'un *Toxoplasma gondii*'den ayrımı en iyi şekilde immünohistokimya kullanılarak gerçekleştirilir.(9)

Yapılan bir çalışmada 12 yaşında, dişi, kısırlaştırılmış, 25 kg, Amerikan Staffordshire terrieri'nin, Çek Cumhuriyeti'nin Brno kentindeki Veterinerlik ve Eczacılık Bilimleri Üniversitesi'ndeki Küçük Hayvan Kliniğine ani kollaps olayları öyküsüyle sunulduğu ve hastaya Neosporoz tanısı konulduğu

bildirilmiştir. Oskültasyonda düzensiz ve asenkronize nabızlarla taşikardi (dakikada 240 vuru) görüldüğü ve hastada bayılma gibi klinik kalp yetmezliği belirtilerine yol açan ciddi aritmi atakları geliştiği belirtilmiştir. Hastaya, başlangıçtaki troponin T değerleri yüksek olması, yapılan serolojik testlerin Neopsoa caninum için pozitif çıkması ve diğer klinik belirtilerden yola çıkılarak neosporozis kaynaklı miyokard hasarı tanısı konulduğu bildirilmiştir. (24)

4.3.4. *Leishmania*

Leishmania, Akdeniz havzası da dahil olmak üzere belirli coğrafi bölgelerde endemik olan protozoal organizmalardır. (4) Belirli bölgelerde endemik olan *Leishmaniozis*, miyokarditis, çeşitli aritmiler ve kardiyak tamponadlı perikardiyal efüzyon ile birlikte diğer sistemik ve kutanöz belirtilere neden olur.(10) *Leishmania infantum* chagasi ayrıca köpeklerde lenflastik ve daha az sıklıkla granülomatöz miyokardite neden olur.(9)

Leishmania ile ilişkili miyokarditin klinik belirtilerinin, parazitin miyokard içindeki doğrudan etkisinin yanı sıra parazite yanıt olarak yoğun inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Birinci derece AV blok dahil olmak üzere kardiyak aritmiler gözlenmiş ve otopside hem epikardit hem de miyokardit tanımlanmıştır. (4)

4.3.5. *Babesia Canis*

Canine babesiosis, Güney Afrika'da öldürücü hemoprotozoan parazit *Babesia canis rossi*'nin neden olduğu kene kaynaklı bir hastalıktır. Babesiosis öncelikle eritrositleri etkileyerek eritrosit içi parazitemiye neden olur, bu da hemolitik anemi ile sonuçlanır, ancak hastalık sayısız biçim alabilir. (25)

Köpek babesiozunda nadiren kardiyak lezyonlar rapor edilmiştir. (25) Babesiozis'de köpeklerde miyokardiyal kanama, yangı ve nekroz gibi kardiyak lezyonlara neden olduğu zaman zaman bildirilmektedir. Perikardiyal efüzyon ve değişken EKG değişiklikleri fark edilebilir. (10)

40'ı hafif-orta derecede anemili, 35'i şiddetli anemili, 18'i otoaglutinasyonlu ve 28'i komplike babesiosisli olmak üzere 4 gruptan oluşan toplamda 121 köpek ile yapılan bir çalışmada babesiosisli köpeklerde bulunan yüksek plazma kardiyak troponin seviyelerinin miyokardiyal hasarı gösterdiği bildirilmiştir. (25)

Bu etkenlere ek olarak *Taenia ovis*, *T. saginata*, *T. solium* ve hidatik kistlerin çeşitli sistiserkusları sıklıkla tercih bölgelerinden biri olan miyokardiyumda bulunabilir. (9)

4.4. Fungal Etkenler

Yapılan bir çalışmada, 45 raporda açıklanan köpeklerde doğal, deneysel olmayan miyokarditin nedenleri ve özellikleri arasında 6 fungal miyokarditis raporu olduğu ve bu fungal etkenlerin *Inonotus tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* türleri ve *Blastomyces dermatitidis* türlerini içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu mantar vakalarının çoğunlukla yetişkinlerde tanımlandığı belirtilmiştir. (26)

4.4.1. *Inonotus Tropicalis*

Bauer vd. (2015), yaptıkları bir çalışmada mantar organizması *Inonotus tropicalis*'e bağlı ilk fungal perikardiyal efüzyon ve sekonder miyokardit vakasını açıklamışlardır. Bu çalışmada 9 yaşında, 14.6 kg ağırlığında, kısırlaştırılmış, dişi bir french bulldog köpeğin, egzersiz intoleransı, asites ve kilo kaybı şikayeti ile hayvan hastanesine başvurduğu; bu köpeğin, reçeteli diyetler, şampuanlar, antibiyotikler, ketokonazol, antihistaminikler ve immünosupresan ilaçlarla tedavi edilen 8 yıllık otitis ve atopik dermatit öyküsü bulunduğu belirtilmiştir. Fiziksel muayene ve torakal görüntüleme perikardiyal efüzyona sekonder büyümüş periferik ve kranial mediastinal lenf nodları, sol ventrikül kalınlaşması ve kardiyak tamponad saptandığı ve yapılan izolasyonlarda rRNA gen dizilimine dayalı olarak *Inonotus tropicalis* olarak tanımlanan bir mantar izolatının pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir. Ölüm sonrası muayenede miyokardiyal kalınlaşma görüldüğü ve histoloji ile yaygın miyokardiyal tutulum ile yayılmış mantar enfeksiyonunun varlığının doğrulandığı bildirilmiştir. (27)

4.4.2. *Coccidioides Immitis*

Güneybatı Amerika Birleşik Devletleri'nin endemik bölgelerinde *C. immitis*, yayılmış koksidioidomikozun bir parçası olarak kısıtlayıcı perikardit, epikardit ve miyokardite neden olmaktadır. Genç, büyük cins, avlanan, çalışan veya spor yapan köpekler en fazla risk altındadır. Dissemine enfeksiyon sıklıkla kemik, eklem ve lenf düğümlerini tutar, ancak perikardiyal tutulum kalp yetmezliği, aritmi, senkop ve ani ölüme yol açabilir. İntradermal koksidioidin testi ve serum koksidioidomikoz kompleman fiksasyon testleri yanlış negatiflere eğilimlidir. Granümatöz miyokardit, fungal histomorfoloji, kültür, seroloji ve/veya PCR'ye dayalı tanımlama ile sistemik mikotik enfeksiyonun bir bileşeni olarak gözlenebilir.(26)

4.4.3. *Blastomyces*

Blastomyces'e bağlı mantar miyokarditi bildirilmiştir, ancak bu mantar enfeksiyonunun yaygın bir şekli gibi görünmemektedir.(4)

Üç köpeğin senkop, biri ani ölüm ve üçünde yeni teşhis edilmiş kalp üfürümleri nedeniyle kliniğe başvurduğu bildirilmiştir. Kardiyak bulgular arasında sinüs taşikardisinin yanı sıra ST segment yükselmesi olan bir köpek ve üçüncü derece AV bloğu olan bir köpek vardı. İki köpekte ekstrakardiyak granülom nedeniyle kardiyak kompresyon varken, diğerlerinde miyokardiyal, epikardiyal, perikardiyal veya valvüler tutulum vardı. Sadece az sayıda vaka bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle blastomikozlu kalp tutulumu olan köpeklerin prognozu kötüdür. (4)

5. Sonuç

Sonuç olarak köpeklerde hem birincil hem de sekonder miyokarditis vakaları görülebilir. Özellikle enfeksiyöz hastalıklarda gelişebilecek miyokarditis olguları göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyöz hastalıklara yakalanmış köpeklerin kalp yönünden muayenesinin gerçekleştirilmesi bu noktada önemli bir yere sahiptir. Bu doğrultuda köpeklerde ekokardiyografik muayene, EKG ölçümü ve kalp parametrelerinin ölçümü gerçekleştirilebilir.

Kaynaklar

1. Dursun, N. Veteriner Anatomi II. 12.baskı. Türkiye: Medisan Yayınevi; 2008: 186-188.
2. Liebich, H.G., König, H.E. Veteriner Anatomi (Evcil Memeli Hayvanlar) Metin ve Renkli Atlas. 6. Baskı. Türkiye: Medipres Matbaacılık; 2015: 451-457.
3. Alabay, A., Aslan, Ş., Erdost, H., Ergün, Ş., Girgin, A., Gülmez, N., Liman, Özcan, Z., N., Özfiliz, N., Yörük, M., Zık, B. Veteriner Özel Histoloji. 1. Baskı. Türkiye: Dora Basın-Yayın Dağıtım; 2016: 45-47.
4. Meurs, K.M., Stern, J.A. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th Edition. Canada: Elsevier; 2023: 3085-3086. İçen H., Çelik Ö.Y., Şimşek A. Kedi ve Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıkların Tanısında Natriüretik Peptidlerin Önemi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2009: 20 (2), 85 – 89.
5. İçen H., Çelik Ö.Y., Şimşek A. Kedi ve Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıkların Tanısında Natriüretik Peptidlerin Önemi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2009: 20 (2), 85 – 89.
6. Archer J. Cardiac biomarkers: a review. Comp Clin Path. 2003: 12, 121–128 Devi S., Jani RG., Anne FK. and Singh RD. Study on Clinical Symptoms in Canine Cardiac Diseases. Vet World. 2009: 2(8): 307-309.

7. Devi S., Jani R.G., Anne F.K. and Singh R.D. Study on Clinical Symptoms in Canine Cardiac Diseases. *Vet World*. 2009; 2(8): 307-309.
8. Hoque M., Saxena A.C., Gugjoo R.M.B., Bodh D. Cardiac Diseases in Dogs. *Indian J. Anim. Hlth*. 2019; 58(1): 01-20.
9. Robinson, N.A., Robinson, W.F. Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, Volume3. Sixth edition. China: Elsevier; 2016: 41-44.
10. Couto, C.G., Nelson, R.W. Small Animal Internal Medicine. 6th Edition. US: Elsevier; 2020: s: 153-155.
11. Gökçe, G. Veteriner Kardiyoloji. 1. Baskı. Türkiye: Medipres Matbaacılık Yayıncılık; 2014: 7-8, 200-202.
12. Bilgili, A., Hanedan, B. Köpeklerde Kalp Kası ve Endokardiyumun Yangısında Sağaltım Seçenekleri. ICAFVP 2nd International Conference On Agriculture, Food, Veterinary And Pharmacy Sciences. Conference Book. Academy Global Publishing House; 2023: 125-128
13. Turgut, K. Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi. 1. Baskı. Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021: 473-474
14. Ford, J., Kelly, K., McEndaffer, L., Molesan, A., Renshaw, R. Parvovirus Infection Is Associated With Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. *Veterinary Pathology*. 2017; 54 (6): 964-971.
15. Johnson, G.C., Kim, D.Y., Mitchell W.J., Odemuyiwa, S.O., Zinn, M.M. Myocarditis Caused by Naturally Acquired Canine Distemper Virus Infection In 4 Dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2021; 33 (1): 167-169
16. Firth M.L., Heinz-Taheny, K., Lewis, B.A., Lichtensteiger, C.A., Novak, R.J., Osborne T.S. West Nile Virus Encephalitis and Myocarditis in Wolf and Dog. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9 (10): 1303-6.
17. Lakhdir, S., Viall, A., Alloway, E., Keene, B., Baumgartner, K., Ward, J. Clinical Presentation, Cardiovascular Findings, Etiology and Outcome of Myocarditis in Dogs: 64 Cases With Presumptive Antemortem Diagnosis (26 Confirmed Postmortem) and 137 Cases With Postmortem Diagnosis Only (2004–2017). *Journal of Veterinary Cardiology*. 2020, 30, 44-56.
18. Yener, M., İkiz, S. Lyme Hastalığı ve Türkiye'de Köpeklerdeki Durumu. *İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022; 1(1), 49-65
19. Skotarczak, B. & Wodecka, B. Molekular evidence of the presence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in blood samples taken from dogs in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2003; 10: 113-115.
20. Baker, F.C., McCall, J.W., McCall, S.D., Drag, M.D., Mitchell, E.B., Chester, S.T. & Larsen. Ability of an Oral Formulation of Afoxolaner to

Protect Dogs From *Borrelia burgdorferi* Infection Transmitted by Wild *Ixodes Scapularis* Ticks. *Comp Immunol Microb.* 2016; 49: 65-69.

21. Adaszek, L., Debiak, P., Gatellet, M., Mazurek, L., Skrzypczak, M., Winiarczyk, S. Myocarditis Secondary to *Borrelia* Infection in A Dog: A Case Report. *Annals of Parasitology.* 2020; 66 (2): 255-257.

22. Breitschwerdt, E.B., Boulouis, H.J., Chomel, B.B., Maruyama, S. *Bartonella* Spp. in Pets and Effect on Human Health. *Emerging Infectious Disease.* 2006; 12 (3): 389-394.

23. Chomel, B.B., Sykes, J.E. *Canine and Feline Infectious Diseases.* Epub 2013 Aug 26. 2014:498–511.

24. Agudelo, C.F., Honajzerova, P., Petrasova, J. Suspected *Neospora*-Associated Myocarditis in a Dog. *Acta Vet. Brno.* 2016; 85: 085-090.

25. Becker, P.J., Dvir, E., Jacobson, L.S., Lobetti, R.G., Pearson, J. Electrocardiographic Changes and Cardiac Pathology in Canine Babesiosis. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2004; 6 (1): 15-23.

26. Ford, J., Goodman, L., Kelly, K., Lovering S.L., Molesan, A. The Causes of Canine Myocarditis and Myocardial Fibrosis Are Elusive by Targeted Molecular Testing: Retrospective Analysis and Literature Review. *Veterinary Pathology.* 2019; 56 (5): 761-777

27. Bauer, R.W., Grasperge, B.J., Grooters, A.M. ve ark. Fungal Myocarditis and Pericardial Effusion Secondary to *Innitus tropicalis* (phylum Basidiomycota) in a Dog. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2015; 17: 142-148.

BÖLÜM III

KEDİ VE KÖPEKLERDE DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus in Cats and Dogs

Işınsu AYTOP¹ & Mehmet Çağrı KARAKURUM²

¹(Doktora Öğrencisi), Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,

Veteriner İç Hastalıkları Anabilimdalı,

E-mail: aytopisinsu@gmail.com,

ORCID: 0000-0001-9201-5258

²(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,

Veteriner İç Hastalıkları Anabilimdalı,

E-mail: mckarakurum@mehmetakif.edu.tr,

ORCID: 0000-0002-0767-883X

1. Giriş

Diabetes mellitus (DM), hem köpeklerde hem de kedilerde görülen ve pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. (1) İnsanlarda olduğu gibi evcil hayvanlarda da diyabet, yetersiz insülin üretimi veya vücudun insülini doğru kullanamaması nedeniyle kandaki glukoz seviyesinin yükselmesi ve düzensizleşmesiyle ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Pankreasın beta (β) hücreleri tarafından üretilen insülin hormonunun göreceli veya mutlak eksikliğinden kaynaklanır. (1,2) İnsülin, hücresel kullanım için glukoz ve diğer besinlerin hücre zarları boyunca taşınmasını uyarır ve vücutta bir dizi anabolik süreçte yer alır. İnsülin aktivitesinin olmaması, hiperglisemiye ve dokuların ihtiyaç duydukları glukozu alamamasına (glukoprivasyon) yol açar. (1) Glukozu plazmadan hücrelere taşımak için insülin yetersizliğinde, glukoneogenez kontrolsüz ilerleyebilir. (2) Uzun süreli yüksek kan glukoz seviyeleri birçok organ ve dokuda komplikasyonlara yol açabilir. (3)

Tip I DM, insülin sekresyonunun azaldığı veya hiç olmadığı ve ekzojen insülin takviyesinin gerekli olduğu bir durumdur. Çoğu köpek, tip I diyabet diğer bir deyişle insüline bağımlı diyabetten (IDDM) muzdariptir. (4) Tip 2 diyabet, kedilerde daha sık görülür ve çoğunlukla periferik insülin direnci ve kedilerde pankreas adacıklarında amiloid birikimi ile karakterizedir. (1,5) Pankreas hala bir miktar insülin üretir, ancak vücut bunu gerektiği gibi kullanamaz, bu nedenle kan glukozunu kontrol etmek zordur. (5)

Normal kan glukoz seviyesi bir köpek için 60-111 mg/dL (3.3-6.2 mmol/litre) ve bir kedi için 80-120 mg/dL (4,4-6,6 mmol/litre) arasındadır. Diyabetik köpeklerde ve kedilerde, kan glukozu konsantrasyonları genellikle 200 mg/dL ila 245 mg/dL arasındadır, ancak 900 mg/dL'ye kadar yükselebilir. Hipergliseminin varlığı ve büyüklüğü, alta yatan hastalık sürecinin boyutuna ve ilişkili komorbiditelere bağlı olarak zamanla değişebilir. (6) Plazma glukoz konsantrasyonu 180 mg/dL ila 200 mg/dL'den fazla olduğunda böbrek eşiği aşılır, glukoz idrara geçer ve ozmotik diürez oluşur. (2)

DM'dan muzdarip kedi ve köpeklerin yaşları genellikle tanı konulduğunda 7 yaşından büyüktür. Keeshonden ve Golden Retriever köpek ırklarında DM için genetik bir temelden şüphelenilmektedir. Yaygın olarak etkilenen diğer ırklar arasında Poodle, Kaniş, Dachshund, Minyatür Schnauzer, Beagle, Pulik, Cairn Teriyeri ve Minyatür Pinscher bulunur. Kedilerde ise, Birman kedilerinin soyları, diğer ırktan kedilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir DM insidansı göstermektedir. (4)

DM'de birincil klinik belirtiler arasında poliüri, polidipsi, polifaji ve bazı durumlarda kilo kaybı yer alır. (1) Teşhis genellikle, kalıcı bir hiperglisemi ve kalıcı veya eşzamanlı glukozüri varlığında konur. (1,7) Tedavi seçenekleri; insülin enjeksiyonlarını, diyet değişikliklerini, obezitenin düzeltilmesini, köpeklerde egzersizi ve kedilerde oral hipoglisemik ilaçları içerir. Tedavi yaklaşımı, alta yatan etiyojinin farklı olması nedeniyle, köpekler ve kediler arasında farklılık gösterebilir. (7) Diyabetik kedi ve köpekler için prognoz kısmen hasta sahibinin hastalığı takibine, glisemik kontrolün kolaylığına, eşzamanlı bozuklukların (örneğin pankreatit, akromegali) varlığına ve DM'le ilişkili kronik komplikasyonların oluşmamasına bağlıdır. (8)

2. İnsidans ve Risk Faktörleri

Diabetes mellitus (DM), günümüzde köpek ve kedilerde sık teşhis edilen endokrin bozukluklardan biridir. (1) DM insidansı, köpek ve kedilerde benzer olup ve bildirilen sıklık 100'de 1 ila 500'de 1 arasında değişmektedir. (9) İsveç'te köpekler üzerinde yapılan bir araştırma, köpeklerin %1.2'sinde 12 yaşından

önce DM gelişebileceğini bildirmiştir. (10) DM görülme sıklığı son 30 yılda önemli ölçüde artmıştır. Başka faktörler söz konusu olsa da, evcil kedilerde hem obezite hem de hareketsiz yaşam tarzı muhtemelen bu artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (1)

Köpeklerde DM gelişimi için risk faktörleri arasında geçirilmiş veya eşzamanlı hiperadrenokortisizm, tekrarlayan pankreatit (vakaların %28'ine neden olduğu tahmin edilmektedir), stres ve genetik (ırk) yatkınlık bulunur. (1) Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerin erkeklere kıyasla hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir. Dişi köpeklerde diöstrus ve gebelik sırasında insüline dirençli bir DM tipi gelişebilir. (11,2) Kısırlaştırılmış köpekler, obezite açısından yüksek risk altında olduğundan DM gelişme riski fazladır. (11)

Büyüme hormonu somatotropin üretimi, östrus sırasında progesteron salgılanmasıyla uyarılır. Somatotropin diyabetojenik etki göstererek insülin reseptör direncini artırmakta bunun sonucu olarak da hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişmektedir. Somatotropinin pankreas üzerindeki etkisi devam ettikçe, beta hücre yıkımlanması meydana gelir ve bunun sonucu olarak dolaşımdaki insülin seviyesi düşer. Bu nedenle, DM teşhisi konan tüm dişi dişi köpeklerin kısırlaştırılması önerilmektedir. (2) Doğum yapan dişi köpeklerde artan DM insidansı, progesteron ve meme dokusu kaynaklı büyüme hormonunun insülin antagonistik etkileri ile açıklanabilir. Artan yaş, önemli bir risk faktörüdür. DM'li köpeklerin çoğu, tanı konulduğunda 7 yaşından büyüktür. (1)

Azalmış insülin reseptör duyarlılığı da insülin direncine neden olabilir. Obez köpeklerde hiperinsülineminin mevcut olduğu, ancak insülin reseptör bölgelerinin kaybına bağlı olarak insüline direnç geliştiği ve bunun da aşırı yeme ile ilişkili hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür. (2)

Bununla beraber DM teşhisi konan birçok köpek, tanı konulduğunda normal vücut ağırlığında veya hatta düşük kilodadır. Köpeklerde obezitenin insülin direncine ve bozulmuş glukoz toleransına yol açtığı kanıtlanmış olsa da, bu bozukluklar kilo kaybıyla düzelir ve tipik olarak diyabet gelişimine yol açmaz. Bu, DM'nin patogenezinin köpekler ve kediler arasında farklılıktan kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. (1)

Adrenal bez, adrenal medulladan adrenalın ve noradrenalin hormonlarını üretir. Adrenal medulla tümörleri, insülin üretimi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olan bu hormonların aşırı üretimine neden olabilir, bu da dolaşımdaki çok düşük insülin seviyelerine ve bazı durumlarda diyabete neden olabilir. Adrenal korteksten salınan hormonlardan olan glukokortikoidler de diyabetojeniktir. Periferik doku hücrelerindeki insülin reseptörlerine müdahale ederek glukozun hücrelere hareketini engellerler. Bu nedenle, uzun süreli glukokortikoid

uygulanan hayvanlar veya hiperadrenokortisizm olan hayvanlarda DM gelişebilir. (2)

İmmün aracılı hastalıklar diyabete zemin hazırlayabilir. Viral enfeksiyonları takiben, hayvanın kendi β hücrelerine karşı hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi gelişebilir ve bu otoimmün tepki, kalan hücreler vücut için yeterli düzeyde insülin üretemeyene kadar ilerleyebilir. Adacık hücrelerine karşı oluşan antikolar, DM'li köpeklerin %60'ından fazlasında saptanmıştır. Ayrıca, antikoların insülinin kendisine ve periferik hücrelerdeki insülin reseptörlerine karşı oluşabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Bununla birlikte, bu otoimmün reaksiyonların nedenleri tam olarak belirlenmiş değildir. (2)

Son çalışmalar, belirli köpek ırklarında DM için güçlü bir genetik yatkınlık olduğunu öne sürmektedir. Önemli ölçüde artan risk bulunan ırklar arasında Samoyedler, Sibiryalı Husky, Keeshonds, Fin Spitz, Fox Terrier, Minyatür Schnauzer ve Minyatür Kaniş bulunur. (1,11) İsveç'te evcil köpekler ile yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçlar gözlenmiş ve kuzey ırklarının yaygınlığına dikkat çekilmiştir. Çalışmada soğuk bir ortama adaptasyonu sağlayan metabolik değişikliklerin DM'ye duyarlılığı artırabileceği ön görülmüştür. (1)

Artan DM riskinin daha küçük vücut boyutuyla ilişkisi, henüz tanımlanmayan genetik faktörler veya bu köpeklerin diyetleri ile ilgili olabilir. Bir çalışmada elde edilen sonuçlar, evcil köpeklerin vücut boyutları küçüldükçe nispeten daha fazla konserve köpek maması ve insan gıdası tükettiğini ve bunların yağdan zengin olduğunu göstermiştir. Köpeklerde DM gelişiminde diyet ve obezitenin rolünü değerlendirmek için özel olarak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. (11)

Köpeklerde ve kedilerde diyabet gelişimi içinde birkaç önemli fark olmasına rağmen, kediler de köpekler için bildirilen risk faktörlerine sahiptir. Kediler yaşlandıkça DM geliştirme olasılığı artar. Diyabetik kedilerin %70 ila %90'ı 7 yaş veya üzerindedir ve %65'ten fazlası tanı konulduğunda 10 yaş veya üzerindedir. Obezite, kedilerde DM için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Kedilerin %80'e kadarı tanı anında aşırı kiloludur ve aşırı kilolu kedilerin, normal kiloya sahip kedilere kıyasla DM geliştirme riski yaklaşık beş kat daha fazladır. Köpeklerin aksine, kısırlaştırılmış erkek kedilerde, kısırlaştırılmamış dişi kedilere göre DM gelişim riski daha yüksektir. Kediler için diğer predispozan yaratan faktörler arasında ev içinde yaşamaya bağlı olarak düşük seviyede fiziksel aktivite sayılabilir. Aynı zamanda pankreatit, pankreas neoplazisi, akromegali, hiperadrenokortisizm ve hipertiroidizm gibi komplike hastalıkları olan kediler de yüksek risk altındadır. Kedilerde progesteronlar ve glukokortikoidler gibi ilaçların uygulanması da DM ile

ilişkilendirilmiştir. Tıpkı köpeklerde olduğu gibi, kedilerde de ırka özgü bir yatkınlık olduğuna dair çalışmalar vardır. Avustralya, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık'taki Birman kedilerinin soyları, diğer ırktan kedilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir DM insidansı göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bazı kediler, doğal olarak oluşan düşük insülin duyarlılığı nedeniyle glukoz intoleransı geliştirmeye yatkın görünmektedir. Bu kediler optimal vücut kondisyonunda hiçbir DM belirtisi göstermezken, kilo alıp obez olduklarında diğer kedilerden daha fazla DM geliştirme olasılıkları vardır. (1)

3. Diyabetin Sınıflandırılması ve Etiyolojisi

Diyabetik köpekleri ve kedileri altta yatan hastalık sürecine göre doğru bir şekilde teşhis etmek ve sınıflandırmak, altta yatan hastalığın tedavisi ve oluşabilecek komplikasyonları minimuma indirmek için büyük önem taşır. (6) Köpeklerde ve kedilerde diyabetin sınıflandırılması, bazı değişikliklerle birlikte, genellikle insan sınıflandırmasına benzerdir. (1) İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) ve İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) sınıflandırma sistemi 20. yüzyılda veteriner hekimlikte benimsenmiş ancak insan hekimliğinde olduğu gibi daha sonra yerini tip I DM ve tip II DM olarak adlandırılmıştır. (6)

3.1. Tip I Diyabet (IDDM)

Tip I diyabet (eski adıyla insüline bağımlı diabetes mellitus [IDDM]), kısaca endojen insülinin mutlak eksikliği ve bunun sonucunda ekzojen insüline bağımlılık ile tanımlanır. İnsanlarda, tip I diyabet, genetik yatkınlık ile beraber β hücrelerinin immünolojik yıkımı sonucu oluşan tam insülin yetmezliği ile karakterize edilir. (9) Köpeklerde görülen diabetes mellitus formu, insanlardaki tip I diabetes mellitus'a benzer. (12) Altta yatan neden her zaman bilinmemekle birlikte, diyabetik köpeklerin çoğunda mutlak insülin eksikliği mevcuttur. (1) Diyabet teşhisi konusunda hemen hemen tüm köpekler insüline bağımlıdır. (12)

Tip I diyabetin etiyolojisi köpeklerde tam olarak tanımlanamamakla beraber çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. (12) İnsan tip I diyabetine benzer immün aracılı süreçlerden kaynaklandığına dair bulgular vardır. Çalışmalarda diyabetik köpeklerde adacık hücrelerine, insüline, proinsüline, hücre içi glutamik asit dekarboksilaz 65'e (GAD65) ve insülinoma antijen 2'ye (IA-2) yönelik antikorlar saptanmıştır. Bunlar tip 1 diyabetli insanlarda da görülen otoantikorlardır. (6)

Serum anti-insülin, anti-beta hücresi ve/veya anti-GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru) otoantikorları genellikle diyabet teşhisi konusunda mevcuttur. Ayrıca tip I diyabet gelişiminin erken döneminde, hiperglisemi veya klinik belirtilerin başlamasından önce saptanabilir. Serum anti-insülin, anti-beta hücresi ve anti-GAD otoantikorları için bireylerin taranması, insanlarda tip I diyabet geliştirme riski taşıyan kişileri belirlemek için kullanılmaktadır. Anti-GAD otoantikorlarının saptanması veya üç otoantikorun tümü için pozitif sonuç elde edilmesi, tip I diyabet gelişimi için yüksek öngörü değerine sahiptir. (9) İnsanlarda tip I diyabet hastalarının %98'inde otoantikor pozitifdir. (6) Tip I DM, insanlarda daha çok gençlerde oluşmasına rağmen köpeklerde daha çok yaşlı olanlarda teşhis edilir. Bu sebepten dolayı köpeklerde gözlemlenen diyabet formu insanlardaki erişkin latent otoimmün diyabetine (LADA) daha çok benzemektedir. (1)

Köpeklerde DM'de sık görülen histolojik anormallikler, pankreas adacıklarının sayısında ve boyutunda azalma, adacıklar içindeki beta hücrelerinin sayısında azalma ve beta hücre vakuolasyonu ve dejenerasyonunu içerir. Yavru köpeklerde beta hücrelerinin mutlak eksikliği ve pankreatik adacık hipoplazisi ile şiddetli bir formu ortaya çıkabilir. (12)

Yapılan çalışmalara göre, genetik ve çevresel faktörler, insülin-antagonizması yapan hastalıklar, ilaçlar, obezite ve pankreatit ile bağlantılı otoimmün mekanizmalar, köpeklerde diyabetin başlaması ve ilerlemesinde potansiyel bir rol oynamaktadır. Pankreatitis sonucu adacıkların yok olması ile köpeklerde diyabet oluşabilir. Bununla birlikte, diyabetik köpeklerde histolojik olarak teşhis edilen pankreatit insidansı sadece %30 ila %40 arasında değişmektedir. Beta hücre fonksiyonunun kaybı, hipoinsülinemi, dolaşımdaki glukozun hücreye taşınmasında bozulma ve hızlanmış hepatik glukoneogenez ve glikojenoliz ile sonuçlanır. Daha sonra hiperglisemi ve glukozüri gelişir. Poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybına neden olur. Ketoasidoz, kan glukozunun yetersiz kullanımını telafi etmek için keton cisimlerinin üretimi arttıkça gelişir. Tip I diyabetli köpeklerde beta hücre fonksiyon kaybı geri dönmez ve glisemik kontrolünü sürdürmek için ömür boyu insülin tedavisi zorunludur. (12)

Köpeklerin aksine, kedilerde tip I diyabet gelişimine dair çok az kanıt vardır. Adacık amiloidozu ve vakuolasyonu ile bağlantılı olarak adacıkların lenfositik infiltrasyonu (insülit), iki diyabetik kedide bildirilmiştir, bu da immün aracılı insülit olasılığını akla getirmektedir. Ancak bu histolojik bulgu diyabetik kedilerde çok nadirdir. (9,7) Ayrıca, kedilerde doğal olarak oluşan insülin veya β -hücreleri otoantikorlarına dair herhangi bir bildirim yoktur. (8,6)

Ayrıca bazı çalışmalarda bildirilen, özellikle köpeklerde karşılaşılan gestasyonel diyabet de kedi ve köpeklerde mevcuttur. Nadir karşılaşılan bir

durumdur. Genellikle orta yaşlı köpeklerde gözlenir ve gebeliğin 2. yarısında daha sık karşılaşılmaktadır. Bu diyabet tipi, gebelik sona erdikten sonra devam ettiği durumlarda, Tip I diyabet olarak sınıflandırılabilir. (14)

3.2. *Tip II Diyabet (NIDDM)*

İnsanlarda tip II diyabet; insülin direnci, beta hücre fonksiyonunun kaybı, bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin reseptörü fonksiyonunda ve insülin reseptörü sinyal iletiminde bozukluklar ile karakterize ve çoğunlukla obezite ile ilişkili bir hastalıktır. (12) Tip II diyabet hastalarının pankreası hiç, çok az, normal veya aşırı miktarda insülin üretebilir, ancak insülin normal işlevini yerine getiremez. (2) Tip II diyabetli insanlar hastalığı kontrol etmek için insüline bağımlı değildir. Diyabetik durumun kontrolü genellikle diyet, egzersiz ve oral hipoglisemik ilaçlarla mümkün olabilmekte ve bu nedenle insüline bağımlı olmayan DM (NIDDM) olarak adlandırılmaktadır. (1,12) Ancak, insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu veya her ikisi de şiddetli ise bazı tip II diyabet hastalarında insülin tedavisi gerekli olabilir. Obezite ile ilişkili diyabet, kedilerde de görülür ve insanlardaki tip II diyabete benzer. (12)

Glukoz tolerans testleri ve ölçülen serum insülin seviyeleri, insülin direncinin hem köpek hem de kedi diyabetinin ortak bir özelliği olduğu göstermektedir. İnsülin direncinden ve anormal insülin sekresyonundan kaynaklanan kalıcı hiperglisemi, glukoz toksisitesi ile sonuçlanır. (1)

Glukoz toksisitesi, diyabetin metabolik anormalliklerini şiddetlendirir ve bozulmuş insülin sekresyonu ile beta hücrelerinin yıkımına ve kaybına yol açar. Obezite, hareketsiz bir yaşam tarzı, artan yaş ve kısırlaştırılma durumu, kedilerde insülin direncinin artmasına ve tip II DM gelişimine yol açabilen faktörlerdir. (1)

Tip II diyabet, kedilerde köpeklerden daha yaygındır ve kedilerin %80'inden fazlasında tip II diyabet mevcuttur. Kalan vakalar genellikle akromegali, pankreatit veya neoplazi gibi diğer hastalıklara sekonder olarak gelişir. Diyabetli kedilerde sık görülen histolojik anormallikler arasında adacığa özgü amiloidoz, β -hücre vakuolasyonu ve dejenerasyonu ile kronik pankreatit yer alır. β hücre dejenerasyonunun nedeni bilinmemektedir. Bazı diyabetik kedilerde pankreas adacıklarının sayısında, adacıktaki insülin içeren β hücrelerinde veya her ikisinde de azalma vardır, bu da kedilerde DM fizyopatolojisinde ek mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (2,15)

Adacık-amiloid polipeptit (IAPP) veya amilin, diyabetli yetişkin kedilerde amiloidin ana bileşenidir. Beta hücre salgı granüllerinde depolanır ve β -hücre tarafından insülin ile birlikte salgılanır. (15) Kas glikojeninin parçalanmasını uyararak normal kan glukoz seviyelerinin korunmasına yardımcı olur. (1) İnsülin

sekresyonunu uyarıncı aynı zamanda amilin sekresyonunu da uyarır. Obezite ve diğcr insüline dirençli durumlarda olduğu gibi, insülin ve amilin sekresyonunun kronik olarak artması, amilin adacıklarında amiloid olarak birikmesine neden olur. IAPP'den türetilen amiloid fibrilleri sitotoksiktir ve adacık hücrelerinin apoptotik hücre ölümüne sebep olur. Amiloid birikimi ilerlerse, adacık hücresi yıkımı da ilerler ve sonunda DM'ye yol açar. (15)

Adacık amiloidozunun ve β -hücre yıkımının şiddeti, diyabetik kedinin tedavide insüline ihtiyacı olup olmadığını belirler. Adacıkların tamamen yok olması, kedinin hayatının geri kalanında insülin tedavisine ihtiyaç duymasına neden olur. Adacıkların kısmi yıkımı, diyabetle sonuçlanabilir ve bazı hayvanlarda hiperglisemi kontrol etmek için insülin tedavisi ihtiyacı oluşabilir. (15)

Glukoz toksisitesinin etkileri hastalığın başlangıcında önlenabilir olduğundan zaman kaybetmeden yapılan diyet ve insülin tedavisi ile tip II diyabetli birçok kedi, hiperglisemi kontrol altına alındıktan haftalar veya aylar sonra insülin gerektirmeyen bir duruma dönebilir. (1) IAPP, insanlarda ve kedilerde β -hücrelerinde toksik hücre içi oligomerler oluştururken köpeklerde oluşturmaz. Bunun sonucu olarak köpeklerde amilin birikmez. (7)

Kedilerde diyabet gelişimi için diğcr önemli risk faktörlerinden biri de obezitedir. Obez kedilerin, optimal vücut ağırlığına sahip kedilere kıyasla DM geliştirme olasılığının 3,9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kedilerde yapılan çalışmalarda ortalama 1.9 kg vücut artışının insülin duyarlılığında %50'den fazla bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir Ayrıca kedinin ağırlığındaki her bir kilogram artışın insülin duyarlılığında %30'luk bir kayba yol açtığı da rapor edilmiştir. İnsülin duyarlılığı kediler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Düşük insülin duyarlılığına sahip kedilerin kilo alımıyla birlikte glukoz intoleransı geliştirme riskinin arttığı öne sürülmüştür. Erkek kediler, daha düşük insülin duyarlılığına sahip olduklarından dişi kedilere göre daha fazla kilo alabilir; bu durum erkek kedilerde diyabet gelişme riskinin neden daha yüksek olduğunu kısmen açıklayabilir. (7)

Adiposit tarafından salgılanan adiponektin hormonunun dolaşımdaki konsantrasyonları obez insanlarda azalmakta ve düşük adiponektin konsantrasyonları insanlarda tip II diyabet gelişimine neden olabilmektedir. Buna karşılık, yapılan bir çalışmada kronik obez köpeklerde dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları, zayıf köpeklerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmamış ve insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmemiştir. Adiponektin reseptörleri, pankreatik β -hücrelerinde mevcuttur ve adiponektinin β -hücrelerini yağ asidi kaynaklı apoptoza karşı koruduğu bilinmektedir. (7)

Köpeklerde obezite kaynaklı insülin direnci bilinmektedir, ancak tip 2 diyabete ilerlediği belgelenmemiştir. (7) Köpeklerde obezitenin insanlarda olduğu gibi insülin direncine bağlı β -hücre disfonksiyonuna sebep olarak DM'ye yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. (6)

Çalışmalar, insanlarda ve kedilerde obezite ile ilişkili tip II diyabetin gelişmesinden sorumlu olan etiyojenik mekanizmaların çoğunun köpeklerde meydana gelmediğini göstermektedir. Örneğin, glukozdaki değişikliklere karşı β -hücre duyarlılığı ve β -hücresi tarafından insülin salgılama tepkisinin ilk aşaması insanlarda ve kedilerde kaybolurken, yıllarca obezitenin neden olduğu insülin direncine ve hiperinsülinemiye rağmen köpeklerde kaybolmaz. İnsanlarda, insülin sekresyonunun ilk aşamasının kaybı, β -hücresi yetmezliğinin önemli bir erken belirteçidir. (7)

4. Kedilerde Diyabetik Remisyon

Diyabetik remisyon, klinik bulguların ortadan kalktığı, kan glukoz konsantrasyonunun normale döndüğü ve insülin tedavisinin veya diğer antidiyabetik ilaçların kesilebildiği bir durum olarak tanımlanmaktadır. İnsan hekimliğinde, remisyon olarak tanımlanabilmesi için normoglisemi süresinin en az 1 yıl olması gerekir ve uzamış remisyon, en az 5 yıllık bir normoglisemi dönemidir. (8) Kedilerde diyabetik remisyon veya geçici diyabet terimi, insülin uygulamasının arka arkaya en az 4 hafta süreyle kesilebildiği ve glukoz konsantrasyonlarının normale dönmesinin yanı sıra diyabetin klinik belirtilerinin ortadan kalktığı durumlarda kullanılır. (16)

Diyabetten etkilenen kedilerin %41-84'ünün tedaviye başladıktan sonraki haftalar ila aylar içinde ekzojen insülin olmadan normoglisemiyi koruduğu bildirilmiştir. Ciddi eşzamanlı hastalığı olan veya uzun süreli diyabeti olan kedilerde remisyon oranı daha düşük olmaktadır. (8) Bazı kedilerde remisyonun neden meydana geldiği bilinmemektedir. Kedi β -hücreleri aşırı glukozun zararlı etkilerine karşı çok duyarlı olduğundan, gliseminin insülin ile yeterli kontrolünün endokrin pankreasta glukoz toksisitesini tersine çevirebileceği varsayılmaktadır. (16)

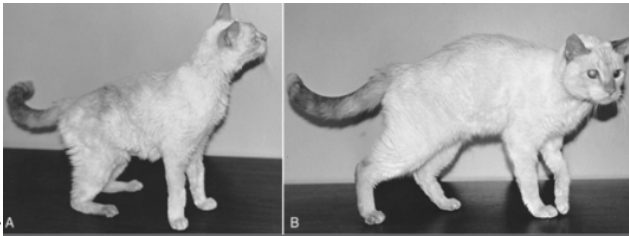
5. Klinik Bulgular

Diyabetik kedi ve köpeklerde gözlemlenen tüm klinik belirtiler; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklı hiperglisemi ve anormalliklerin kısa veya uzun süreli etkileri ile ilişkilidir. (1) Fizik muayenede saptanan anormallikler hastalığın süresine, eşlik eden bozuklukların varlığına

ve Diyabetik Ketoasidoz'un (DKA) gelişip gelişmediğine bağlıdır. Kapsamlı bir fiziksel muayene, özellikle eşlik eden hastalıktan kaynaklanan sorunları tespit etmek için kritik öneme sahiptir. Komplike olmayan diyabetli kedi ve köpekler genellikle iyi durumdadır ve fiziksel muayenede normal olabilir. (17)

Çoğu diyabetik köpek ve kedi, poliüri ve polidipsi gibi spesifik olmayan klinik belirtilerle kendini gösterir. (1,2) Poliüri, kan glukoz konsantrasyonu yaklaşık 200 mg/dL'nin üzerine çıktığında ortaya çıkar. Glukoz absorpsiyonu için böbrek eşiği aşılır ve glukoz idrara geçer. Bu durum, ozmotik diürezi uyararak aşırı idrara çıkmaya neden olur. Polidipsi daha sonra poliüriye bağlı su kaybını telafi etmek için ortaya çıkar. Diyabette kilo kaybı, glukozürinin neden olduğu kalori kaybı ve periferik dokuda glukoz kullanımının azalması ile ilişkilidir. Glukozun kullanılmaması beyindeki hipotalamustaki açlık merkezini uyararak polifajiye neden olur. (2) Yapılan bir çalışmada polidipsi (%93), köpeklerde diyabetin en yaygın klinik belirtisi olarak gözlenirken poliüri, köpeklerin sadece %77'sinde gözlemlendi. Diyabetik kedilerde polidipsi (%77) ve poliüri (%72) eşit sıklıkta görülmektedir. (4)

Birçok diyabetik kedi obez olmakla beraber fiziksel olarak iyi durumdadır. Uzun süre tedavi edilmemiş diyabetli kedilerde kilo kaybı görülebilir, ancak eşzamanlı bir hastalık (örn. hipertiroidizm) olmadığı sürece nadiren zayıflamaktadırlar. Diyabetik kedilerde genellikle kuru, parlak olmayan bir tüy yapısı vardır. Hiperadrenokortisizmlili kedilerin yaklaşık %80'inde ve akromegalili kedilerin neredeyse tamamında eş zamanlı DM vardır. Birçok kedide lens opasitesi de görülür. (18) Bununla birlikte, kedi merceğindeki doğal olarak düşük aldoz redüktaz aktivitesi nedeniyle, diyabetik kedilerde katarakt çok nadir gelişmektedir. (19)



Şekil 1. A, DM ve ekzokrin pankreas yetmezliği olan bir kedide plantigrad duruş. B, glisemik kontrol ve pankreatik enzim replasman tedavisinin başlatılmasıyla görülen iyileşme. (15)

Kedide diyabetik nöropati gelişmişse, zıplama yeteneğinde bozulma, arka bacaklarda zayıflık, ataksi veya plantigrad duruş mevcut olabilir. (9,20,21) Bazı

kediler nöropati ile ilişkili ağrı nedeniyle arka bacakların palpasyonu sırasında tepki gösterebilir. (9,4) Diyabetik kedilerin yaklaşık %8'inde diyabetik nöropatiden kaynaklanan plantigrad duruş gözlemlenir. (9)

Pek çok diyabetik köpek obezdir ancak bunun dışında fiziksel olarak iyi durumdadır. Diyabetli köpekler kilo vermiş olabilir, ancak eşzamanlı hastalık olmadığı sürece nadiren zayıflar. Ancak kilo kaybı kedilere kıyasla daha sık görülür. (20) Letarji belirgin olabilir; tüyleri seyrek, kuru, güçsüz ve mat olabilir. Hiperkeratoz görülebilir. (17,9) Diyabete bağlı gelişen hepatik lipidoz hepatomegaliye neden olabilir. Katarakt oluşumu diyabetik köpeklerde en sık görülen komplikasyondur ve birkaç gün veya hafta içinde gelişerek ani körlüğe neden olabilir. (2,9) Anterior üveit ve keratokonjonktivitis sikka mevcut olabilir. Diyabetik kedilerde yaygın olarak görülen nörolojik belirtiler köpeklerde nadirdir. (17)



Şekil 2. Diyabetik bir köpekte körlüğe neden olan bilateral katarakt.(15)

Diyabetin tedavi edilmediği durumlarda keton cisimciklerinin birikmesine bağlı olarak hayvanda metabolik asidozis gelişir. Polifaji, polidipsi ve poliüri gibi klinik belirtiler ortadan kalkar. Hayvanda depresyon, anoreksi, kusma, ishal ve dehidrasyon meydana gelebilir. Bu klinik belirtiler ketoasidoz gelişmesi ile ilişkilidir ve müdahale edilmediği durumlarda ciddi hipovolemi ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak koma ve ölüm meydana gelebilir. (2)

6. Teşhis

DM tanısı, hastalık ile ilişkili klinik belirtilerin (örneğin; poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı) varlığı ve kalıcı hiperglisemi ile glukozürinin görülmesiyle konulmaktadır. İdrar analizinde ketonürinin görülmesi, diyabetik ketozis tanısı

konulmasına yardımcı olur. (12,15) Hiperglisemi DM'yi renal glukozüriden ayırırken, glukozüri DM'yi diğer hiperglisemi nedenlerinden ayırmaktadır. Bu nedenle DM teşhisi koyarken hem kalıcı hiperglisemi hem de glukozüriyi saptamak önemlidir. (9)

Diyabetik kedi ve köpeklerde rutin laboratuvar değerlendirmesi; tam kan sayımı (CBC), serum biyokimyası ve idrar tahlilini içermektedir. Diyabetli hastalarda pankreatit, adrenomegali, piyometra ve karaciğer ile idrar yolunu etkileyen anormallikleri (örneğin, piyelonefrit veya sistit) değerlendirmek için abdominal ultrasonografi muayenesi gerekebilir. (15)

Diyabetik hayvanlarda yüksek pankreatit prevalansı nedeniyle, özellikle abdominal ultrason mevcut değilse, pankreatik lipaz immünoaktivitesinin (cPLI) ölçümü yapılmalıdır. Anamnez alındıktan, fizik muayene yapıldıktan veya ketonüri belirlendikten sonra ek testler gerekli olabilir. (12)

6.1. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı parametreleri, komplike olmayan diyabetik kedi ve köpeklerde genellikle normaldir. (12) Komplike olmayan diyabetli kedilerde genellikle normal bir beyaz kan hücresi sayısı veya bir stres lökogramı (olgun nötrofili, lenfopeni, eozinopeni) mevcuttur. (8) Hasta dehidre ise total protein konsantrasyonlarında bir artışla ilişkilendirilen hafif polisitemi mevcut olabilir. (12,8) Beyaz kan hücresi (WBC) sayısının yükselmesine diyabete eşlik eden enfeksiyöz veya inflamatuvar bir hastalık neden olabilir. (8) Dejeneratif nötrofillerin varlığı, enfeksiyöz bir sürecin veya ciddi nekrotizan pankreatitin varlığını düşündürmelidir. (12) Hafif normokrom, normositer anemi, sık görülen bir bulgudur ve genellikle kronik bir hastalığı yansıtır. (8)

6.2. Serum Biyokimyası

Serum biyokimyasında görülen anormallikler, özellikle pankreatit başta olmak üzere eşzamanlı hastalığın varlığına bağlıdır. Eşzamanlı hastalığı olmayan diyabetik hayvanlarda serum biyokimyası, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi dışında genellikle normaldir. Yaygın anormallikler arasında, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalın fosfataz (ALP) parametrelerinde artış ile hiperkolesterolemi vardır. Sağlıklı diyabetik hayvanlarda karaciğer enzim aktivitelerindeki artış genellikle hafiftir (500 U/L'den az) ve hepatik lipidozun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hayvanda 800 U/L'yi aşan ALP değeri, hepatopati ile birlikte hiperadrenokortisizm şüphesi uyandırmalıdır. (8,12) Serum total bilirubin konsantrasyonundaki bir artış, eşzamanlı pankreatitin neden olduğu ekstrahepatik biliyer obstrüksiyondan kaynaklı olabilir. (12)

Eşzamanlı karaciğer hastalığını belirlemek için abdominal ultrason muayenesi ve karaciğer biyopsi örneğinin histolojik değerlendirmesi gerekebilir. (12) Kan üre nitrojeni (BUN) ve serum kreatinin konsantrasyonları komplike olmayan DM'de genellikle normaldir. Bu parametrelerdeki yükselme primer böbrek yetmezliğine ya da sekonder prerenal üremiye bağlı olabilir. (12)

6.2.1. Glukoz Konsantrasyonları

Kedilerde kan glukozunun normal referans aralığı 80-120 mg/dL (4.4.- 6.6 mmol/L) arasındadır. Kan glukoz konsantrasyonları böbrek eşiğinin altında olan kedilerde genellikle klinik diyabet belirtileri görülmez ve bu nedenle yaklaşık 120 ila 270 mg/dL (6,7 ila 15 mmol/L) arasındaki glukoz konsantrasyonlarının hafif hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. (8) Yeni teşhis koyulan diyabetik kedilerin büyük çoğunluğunun kan glukozu konsantrasyonları 300 mg/dL'nin (17 mmol/L) üzerindedir. (5,8) Nadiren kan glukozu 900 mg/dL (50 mmol/L) kadar veya daha yüksek olabilir. Stres hiperglisemisinden şüpheleniliyorsa, kan glukozu seviyesini tekrar ölçmeden önce kediyi birkaç saat sessiz, stressiz bir alanda tutmak yardımcı olabilir. (5) Diyabetik kedilerde aşırı derecede yüksek kan glukozu konsantrasyonları aynı zamanda eşzamanlı kronik böbrek yetmezliği ile de ilişkilendirilir. (8)

Köpeklerde kan glukozunun normal referans aralığı 60-111 mg/dL (3.3-6.2 mmol/L) arasında değişmektedir. Köpeklerde hafif hiperglisemi (yani 130 ila 180 mg/dL; 7,3 ila 10 mmol/L) klinik olarak asemptomatiktir. Hafif hiperglisemi, karbonhidrattan zengin gıdalar tüketildikten kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. (12)

6.2.2. Fruktozamin Konsantrasyonu

Fruktozamin, glukozu özellikle albümine bağlayan geri dönüşümsüz, enzimatik olmayan bir reaksiyondan kaynaklanan glikolize edilmiş bir proteindir. Serumdaki fruktozamin konsantrasyonu, önceki 1 ila 3 hafta boyunca ortalama kan glukoz seviyesinin bir yansımasıdır. Fruktozamin testinin güvenilirliği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Sağlıklı köpeklerde fruktozaminin referans aralığı 225-365 μ mol/L arasında değişirken, sağlıklı kedilerde bu değer 190- 365 μ mol/L arasındadır. Referans aralığının üzerindeki değerler, diyabet teşhisinin doğrulanmasına yardımcı olur. Hipoproteinemi ve hipertiroidizmin kedilerde fruktozamin düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. (5) Serum fruktozamin konsantrasyonunda bir artışın belgelenmesi, kalıcı hipergliseminin varlığını destekler; ancak diyabet kısa bir süre önce geliştirse, normalin üst aralığında bir serum fruktozamin konsantrasyonu oluşabilir. (12)

6.2.3. Serum Kolesterol ve Trigliserit Konsantrasyonları

Serum kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları, diyabetik köpeklerde tipik olarak artar. İnsülin, lipoliz ve serbest yağ asidi oksidasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. İnsülin eksikliği durumunda, lipoprotein lipaz aktivitesi azalır, hormona duyarlı lipaz aktive olur, trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerinin hepatic üretimi artar ve VLDL partiküllerinin klerensi azalır. Hormona duyarlı lipazın aktivasyonu, adipositlerden kana büyük miktarlarda serbest yağ asitlerinin salınmasına neden olur. Bu serbest yağ asitleri, karaciğer tarafından trigliseritlere dönüştürülerek VLDL partikülleri halinde tekrar dolaşıma salınır. (12)

Artan intrahepatik kolesterol konsantrasyonu, hepatosit düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünü aşağı doğru düzenler, sonuç olarak dolaşımdaki kolesterol içeren LDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partiküllerinin klerensini azaltır ve bu da hiperkolesterolemiye neden olur. (12)

6.2.4. Pankreas Enzimleri

Pankreatit varlığını değerlendirmek için kan testleri, özellikle abdominal ultrasonografi imkanı yoksa, yeni teşhis konulan diyabetik kedi ve köpeklerde endikedir. Köpek pankreasına özgü lipaz (cPL) ölçümü günümüzde pankreatiti tanımlamak için tercih edilen kan testidir. Serum cPL sonuçlarının yorumlanması her zaman anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testlerindeki ek bulgular bağlamında yapılmalıdır. Eşzamanlı pankreatit varlığı, yoğun sıvı tedavisinin ve pankreatit tedavisine yönelik diyetlerin başlatılmasını gerektirebilir. Kronik pankreatit tespit edilmesi, gliseminin kontrolünü sağlama ve sürdürme başarısı ve uzun süreli sağkalım açısından da önemli prognostik çıkarımlara sahiptir. (12)

Serum tripsin benzeri immünoreaktivitenin (TLI) ölçümü artık pankreatiti tanımlamak için önerilmemektedir, ancak ekzokrin pankreas yetmezliğini teşhis etmek için tercih edilen bir kan testidir. Eşzamanlı ekzokrin pankreas yetmezliği olan diyabetik köpeklerde serum TLI 2,5 µg/L'den az olmalıdır. (12)

Pankreatit, DM'li kedilerde de yaygın eşzamanlı bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bazı kediler akut veya kronik pankreatitten muzdarip olduklarından ve tekrarlayan akut faz nöbetleri meydana gelebilir. Şiddetli pankreatit, pankreasın sadece ekzokrin değil, aynı zamanda endokrin kısmında da hasara neden olabilir ve bu da diyabete yol açar. Bazı araştırmacıların görüşlerine göre diyabetik hastalığın seyri sırasında pankreatit gelişmesi daha yaygındır. Pankreatitli kedilerde serum amilaz aktivitesi genellikle düşük veya normaldir ve bu nedenle tanısal değeri olmadığı kabul edilir. Son yıllarda, özellikle felin

pankreatik lipaz aktivitesini (fPLI veya Spec fPL) ölçen testler kullanıma sunulmuştur ve günümüzde kedilerde pankreatit teşhisi için en doğru kan testleri olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, pankreatit için %67'lik genel bir fPLI duyarlılığı bildirilmiştir (orta ila şiddetli pankreatit için %100 ve hafif pankreatit için %54). (8) Başka bir çalışma ise Spec fPL'yi değerlendirmiş ve ciddi kronik pankreatit için %100 duyarlılık bulmuştur; ancak özgüllük yalnızca %54 olarak saptanmıştır. (22) Pankreatiti düşündüren klinik belirtileri olan diyabetik kedilerde tanı; anamnezin, fizik muayenenin, ek laboratuvar bulgularının ve abdominal ultrasonografinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanmalıdır. (8)

6.3. İdrar Tahlili

Diyabetik kedi ve köpeklerde idrar tahlilindeki en tipik bulgu orta ila şiddetli glukozüridir. (8) Kan glukoz seviyesi renal eşiği aştığında (köpeklerde 180 mg/dl, kedilerde 200 mg/dl) idrar analizinde glikozüri görülmektedir. (23) Hafif ila orta şiddette stres hiperglisemisi olan kedilerde genellikle glukozüri oluşmaz ancak stres uzun süreli olursa glikozüri mevcut olabilir. (15,8) Bu nedenle, kedilerde diyabet teşhisi konulduğu zaman uygun klinik belirtilerin, kalıcı hipergliseminin ve glukozürinin varlığı mutlaka saptanmalıdır. (15) Diğer tanımlanan anormallikler arasında; piyüri ve hematüri ile birlikte olan veya olmayan glukozüri, ketonüri, proteinüri ve bakteriüri yer alır. (12)

Komplike olmayan diyabetik hastalarda genellikle ketonüri yoktur, ancak nadiren eser miktarlarda keton cisimcikleri bulunabilir. (8) Özellikle sistemik hastalık belirtileri (örn. uyuşukluk, kusma veya dehidrasyon) olan bir hayvanın idrarında fazla miktarda keton varsa, DKA yönünden incelenmelidir. (12)

İdrar özgül ağırlığı yorumlanırken glukozürinin varlığı ve şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır. Poliüri ve polidipsiye rağmen, idrardaki fazla miktarda glukoz nedeniyle, tedavi edilmemiş diyabetik köpeklerde idrar özgül ağırlıkları 1.025 ila 1.035 arasında değişmektedir. İdrar özgül ağırlığının değerlendirilmesi, primer böbrek yetmezliğini prerenal üremiden ayırmaya yardımcı olabilir. (12)

Proteinüri, idrar yolu enfeksiyonuna sekonder olarak glomerüler hasar sonucu gelişebilir. İdrar analizinde piyüri, hematüri ve bakteriürinin görülmesi hayvanda idrar yolu enfeksiyonunun varlığını düşündürür. Ancak, piyüri ve hematürinin saptanamaması idrar yolu enfeksiyonunu ekarte etmez. Diyabetik köpeklerde eşzamanlı idrar yolu enfeksiyonlarının yüksek prevalansı nedeniyle idrar, bakteri kültürü ve antibiyotik duyarlılık testi için laboratuvarlara gönderilmelidir. (12)

Yapılmış iki çalışmada, diyabetik kedilerin sırasıyla %12'sinde ve %13,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda en yaygın görülen izolat *Escherichia coli* olarak saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada, *Candida spp.* ile idrar yolu enfeksiyonları diyabetik kedilerde sporadik olarak bildirilmiştir. (8)

6.4. Serum İnsülin Konsantrasyonu

Serum insülin konsantrasyonunun ölçümü, yeni teşhis edilmiş diyabetik kedi ve köpeği tanısal değerlendirmenin rutin bir parçası değildir. Teorik olarak, yeni teşhis edilmiş diyabetik bir hayvanda artan endojen serum insülin konsantrasyonlarının belirlenmesi, işlevini yerine getiren beta hücrelerinin varlığını ve altta yatan bir insülin antagonistik bozukluğunun varlığını düşündürür. Diyabetik kedi ve köpeklerde serum insülin düzeyi genellikle 26 $\mu\text{U/ml}$ 'nin altında seyretmektedir. (14) Endojen serum insülin ölçümü için kan alınmadan en az 24 saat önce ekzojen insülin kesilmelidir. (12)

6.5. HbA1c Ölçümü

Hemoglobin A1c (HbA1c), diğer adıyla glikozillenmiş hemoglobin, diyabette tedavinin etkinliğini ölçmek veya diyabet tanısı koymak için başvuru bir kan tahlilidir. (24) HbA1c seviyesi, kedi ve köpeklerde oluşan hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Bunun sebebi, kandaki artan glukoz moleküllerinin hemoglobine enzimatik olmayan bir reaksiyonla bağlanıp, glikozillenmiş hemoglobini (HbA1c) oluşturmasıdır. (25)

HbA1c'nin referans aralığı, kaynaklar arasında değişkenlik göstermesine karşılık genellikle sağlıklı hayvanlarda 1.7% to 4.9% arasındadır. (9)

7. Tedavi

7.1. Diyet Tedavisi

Kedi ve köpekler için diyabette diyet tedavisinin amacı, ideal vücut ağırlığını korumak için yeterli kalori alınımını sağlamak, yemek sonrası hiperglisemiyi minimuma indirmek ve öğünleri insülin uygulamasıyla aynı zamana denk getirerek ideal glukoz emilimini kolaylaştırmaktır. (4) Diyet tedavisi, insülin tedavisine olan ihtiyacı ortadan kaldırmaz, ancak glisemik kontrolü iyileştirmek için kullanılır. Diyabetik bir evcil hayvan için uygun bir diyet düzenlerken dikkate alınması gereken faktörler arasında; diyetin tutarlılığı, türü, beslenme yeterliliği, besin bileşimi, beslenme programı ve diğer hastalıkların varlığı yer almaktadır. Hayvanın aldığı besinlerin türü ile kalori oranları sabit kalmalıdır.

(1) Beslenme programı insülin tedavisine göre ayarlanmalıdır ve genellikle çoğu hasta günde iki kez beslenmelidir. (4)

Obezite, kedi ve köpeklerde insülin direncine neden olur. (4) Obezitenin düzeltilmesi, glisemiye kontrol altına almak için atılabilecek en faydalı adımdır. (15) Obez hayvanların, ideal vücut ağırlığı için hesaplanan kalori gereksinimlerinin %60-70'ini besleyerek 2-4 aylık bir süre içinde vücut ağırlıklarını kademeli olarak azaltılmalıdır. (4) Kilo kaybı, bir haftada toplam vücut ağırlığının %1 ila %2'si oranında olmalıdır. (5) Tip I diyabetli köpeklerde kilo kaybı, dokuların insüline duyarlılığının artmasına ve günlük insülin gereksinimlerinin düşmesine yardımcı olur. (1)

Diyabetik evcil hayvanlara yarı nemli gıdalar veya atıştırma maddeleri verilmemelidir. Postprandial kan glukozu, köpekler yarı nemli gıdalarla beslendiğinde, konserve veya kuru evcil hayvan mamaları ile beslendikleri zamana kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu artışın, yarı nemli ürünlerde bulunan yüksek düzeydeki basit karbonhidrattan kaynaklandığı görülmektedir. Kuru evcil hayvan mamaları genellikle yarı nemli veya konserve mamalardan daha yüksek seviyelerde kompleks karbonhidrat ve lif içermektedir. Basit karbonhidratlar, bağırsakta minimum sindirim gerektirdiğinden hızla emilir. Aksine, kuru ve konserve yiyeceklerde bulunan karbonhidratlar, esas olarak kompleks karbonhidratlardan (nişasta) oluşmaktadır. Nişastalar, vücuda emilmeden önce enzimatik sindirim gerektirir. Bu işlem, glukozun kan dolaşımına verilme hızını yavaşlatır. Kompleks karbonhidratlar ve belirli lif türleri gıdanın gastrointestinal kanaldan geçiş hızını ve diyetteki diğer besinlerin emilimini etkilemektedir. (1)

Diyabetik kedi ve köpeklerde, postprandiyal hiperglisemiye azalttığı için yüksek lifli diyetler önerilir. (5) Lif içeriği artırılmış diyetler, obeziteyi tedavi etmek için de faydalıdır. (9) Ancak, hayvanlar arasında çok fazla bireysel değişkenlik olduğundan farklı lif türleri farklı sonuçlar verebilir. Diyabetik evcil hayvanlar için beslenmelerinde hem çözünür hem de çözünmez lif türlerini içeren lif karışımlarının kullanımı, glukoz emilimini düzenlemek ve yemek sonrası glisemik eğriyi azaltmak için en etkili yaklaşım gibi görünmektedir. (1,9) Çoğu diyet mama, diyabetik kedi ve köpekler için tasarlanmış, bağırsaktan glukoz emilimini yavaşlatan ve postprandial hiperglisemiye en az indirmeye yardımcı olan çözünür ve çözünmez lif kaynaklarının karışımını içerir. (5)

Yüksek yağlı diyetler; insülin direncine neden olabilir, hepatik glukoz üretimini teşvik edebilir ve sağlıklı köpeklerde β -hücre fonksiyonunu baskılayabilir. Düşük yağlı diyetlerle beslemek, pankreatit riskini en az indirmeye, hiperlipidemiye kontrol etmeye ve kilo vermeyi desteklemek için

genel kalori alımını azaltmaya yardımcı olur. Ancak zayıf diyabetik hayvanlarda kilo alımı için daha yüksek yağlı diyetler gerekebilir. (9)

İnsan diyabet hastalarında, özellikle aşırı fosfor ve sodyum ile birlikte yüksek miktarda protein alımıyla şiddetlenebilen bir durum olan diyabetik nefropati insidansı nedeniyle yüksek proteinli diyetler önerilmemektedir. Bununla birlikte, diyabetin bu komplikasyonu köpeklerde ve kedilerde nadir görülmektedir. (1) Diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği sıklıkla birlikte görüldüğü için, köpeklerde metabolize edilebilir enerji bazında %30'dan az protein içeren bir diyet protein önerilmelidir. Böbrek yetmezliği varlığında protein içeriği düşürülmelidir. (9)

Diyabetik hastalar için yüksek proteinli ve düşük karbohidratlı bir diyet düşünüldüğünde eşzamanlı hastalıkların varlığının doğru teşhis edilmesi önemlidir. Eşzamanlı böbrek hastalığı olan kedi ve köpekler, yüksek protein içeren bir mamayla beslendiğinde kan üre nitrojeninde artış meydana gelebilir. Bu durumda, azotemi ve klinik belirtileri kontrol etmek için protein kısıtlaması gerekebilir. Benzer şekilde, pankreatitli hastalar için kolesistokinin salınımını azaltmaya yönelik bir yaklaşım olarak, azaltılmış protein, yağ ve lif içeren yiyecekler önerilir. Yüksek protein içeren diyetler, şiddetli karaciğer hastalığı olan hayvanlar için her zaman kontrendikedir. (1) Eşzamanlı enflamatuar barsak hastalığı olan hastalar ise, inflamasyonu ve klinik belirtileri kontrol etmeye yardımcı olmak için hipoalerjenik bir diyet ihtiyacı duyabilir. (15)

Köpeklerde diyabet tedavisine yönelik diğer bir yaklaşım; nişasta karışımları, karboksimetil selüloz ve fermente edilebilir lif karışımları gibi besin bileşenlerini içerir. (4) Nişasta türü de önemlidir. Pirinç içeren diyetler, yemek sonrası yüksek glisemik yanıtla sonuçlanırken, sorgum ve arpanın glisemik yanıtları daha düşüktür. Bu nedenle diyetlerde arpa ve sorgum kullanılması daha uygundur. (1) Arpa ve sorgum, glukoz dalgalanmasını düzenlemek için kullanılır. Fruktooligosakkaritler (FOS), pancar küspesi ve arap sakızı gibi fermente olabilen lifler, kalın bağırsaktan kısa zincirli yağ asitlerini artırır, bu da glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salgılanmasını ve aktivitesini artırır. GLP-1, normal insülin sekresyonu ve yemekten sonra insülin sekresyonunun normal zamanlaması için gereklidir. Başka bir yaklaşım, diyetteki karbohidratı metabolize edilebilir enerjinin %30'undan daha azıyla sınırlamaktır. (4)

İnsülin tedavisi gören hayvanlar için beslenme programı, besinlerin vücuda ekzojen insülin yapılma aralığı ve dozuna göre planlanmalıdır. Tek bir büyük öğünle beslenmenin aksine, insülin etkisini gösterdiği süre boyunca birkaç küçük öğün verilmelidir. Birkaç küçük öğünle beslemek,

kan glukozu seviyelerindeki yemek sonrası glisemi dalgalanmalarını en aza indirmeye yardımcı olur. İnsülin sabah erken uygulanıyorsa, ilk öğün insülin enjeksiyonundan hemen önce verilmelidir. Gün içinde kalan üç veya dört öğün, kullanılan insülinin etkisine bağlı olarak eşit aralıklarla verilebilir. 24 saatlik bir süre boyunca her 1 ila 2 saatte bir kan örnekleri alınması ve kan glukozu düzeylerinin ölçülmesi, beslenme programının insülin tedavisi ile yeterince uyumlu olup olmadığını gösterir. Tokluk kan glukozu 180 mg/dL üzerine çıkarsa, beslenme ile insülin uygulaması arasındaki süre azaltılmalıdır. Hiperglisemi hala devam ediyorsa öğün miktarı azaltılmalı ve/veya günlük verilen öğün sayısı artırılmalıdır. (1)

Kediler, kan glukozu seviyelerini korumanın bir yolu olarak sürekli olarak glukoz üretirler. (5) Böylece, kediler 72 saatten uzun süre yiyecekte mahrum kaldıklarında bile normal kan glukoz konsantrasyonlarını koruyabilirler. (26) Bununla birlikte, yüksek karbonhidrata maruz kaldıklarında, postprandial glukoz artışına yeterli uyumu sağlayamazlar ve kan glukoz konsantrasyonunda önemli artışlar yaşarlar. (5) Çalışmalar, yüksek proteinli/düşük karbonhidratlı diyet ve akarboz kullanılarak diyabetik kedilerin %58'inin insülin enjeksiyonlarını bıraktığını göstermiştir. İnsülin ihtiyacı devam eden kedilerin de tedavileri çok daha düşük bir doz ile düzenlenmiştir. (27)

Araştırmalar, birçok kedinin sadece diyet değişikliğine cevap olarak insülin gereksiniminde bir azalma olduğunu açıkça göstermektedir. Tek başına diyet yönetimine yanıt vermeyen kediler, β -hücre fonksiyonlarını kalıcı olarak kaybetmiş olabilir. Güncel öneriler, kedi diyabetinin yönetimi için yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı bir diyetin kullanımını desteklemektedir. Çeşitli çalışmalar, böyle bir diyetin uygulanmasından sonra kan glukoz seviyelerinde düzelme ve insülin tedavisine olan ihtiyacın azaldığını göstermiştir. (5)

7.2. Egzersiz

Egzersiz, kilo kaybını sağlamaya yardımcı olarak ve obezitenin neden olduğu insülin direncini ortadan kaldırarak diyabetik köpeklerde glisemik kontrolün sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. (9) Ayrıca, kaslara kan akışı ile insülin iletimini artırarak ve vücuttaki glukoz taşıyıcılarını uyararak glukoz düşürücü bir etkiye sahiptir. Diyabetik köpekler için günlük egzersiz rutini her gün aynı saatte olacak şekilde düzenlenmelidir. Yorucu ve düzensiz egzersiz şiddetli hipoglisemiye neden olabileceği için kaçınılmalıdır. Egzersizin artması beklenen günlerde insülin dozu azaltılmalıdır. Hipoglisemiyi önlemek için gereken insülin dozundaki azalma değişken olabilir ve deneme-yanılma yolu ile belirlenir. (15,9)

7.3. Oral Hipoglisemikler

Oral hipoglisemik ajanlar, kedilerde hepatik glukoz çıkışını ve yemek sonrası bağırsaktan glukoz emilimini azaltarak, periferik insülin duyarlılığı ile pankreastan insülin sekresyonunu artırarak tip II diyabetin fizyolojik anormalliklerini hafifletmek için kullanılır. (4) Çalışmalar, kedilerde diyabet tedavisi için sülfonilüre sınıfından glipizidin ve diyabetik köpeklerde glisemik kontrolü iyileştirmek için a-glukosidaz inhibitörü olan akarbozun etkinliğini göstermiştir. (15) Oral hipoglisemik ajanların çoğu, sadece fonksiyonel β hücrelere sahip diyabet hastalarında etkilidirler. Oral tedavi başarısız olursa insülin tedavisi başlanabilir, bu genellikle 4 ila 6 hafta içinde kendini gösterir. (28)

Köpeklerde diyabet tedavisinde oral hipoglisemik ilaçlar rutin olarak kullanılmaz, çünkü çoğu köpek insüline bağımlıdır ve diyabet teşhisi konduğunda hipoinsülinemiktirler. İnsüline duyarlı hale getiren bu ilaçlar, etkinlik için dolaşımdaki insülinin varlığını gerektirir ve bu nedenle hipoinsülinemik diyabetik köpeklerde etkisizdir. (9) Kedilerde oral hipoglisemik tedavi endikasyonları arasında normal veya artmış vücut ağırlığı, altta yatan bir hastalık (örneğin pankreatit, pankreatik tümör) olmayan olası tip 2 diyabet ve hasta sahiplerinin enjeksiyon yerine oral ilaç verme isteği yer alır. Oral hipoglisemikler ile düzenlenen tedavide diyet yalnızca düşük karbonhidratlı/yüksek proteinli gıdalardan oluşmalıdır. (4)

7.3.1. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler (örneğin glipizid, gliburid), kedilerde diabetes mellitus tedavisi için en sık kullanılan oral hipoglisemik ajanlardır. Sülfonilüreler, pankreas β hücreleri tarafından insülin sekresyonunu uyarır. Sülfonilürelerin etkili olabilmesi için bir miktar endojen pankreatik insülin salgılama kapasitesi bulunmalıdır. (15) Tedaviye yanıt değişken olabilir ve fonksiyonel β hücrelerinin sayısına bağlıdır. (29)

Birinci nesil sülfonilürelerin aksine, ikinci nesil olanlar pankreatik β hücre reseptörleri için artmış afiniteye sahiptir ve bu nedenle daha güçlü etki gösterirler. İkinci nesil sülfonilüre türevidir olan glipizid, kedilerde en sık kullanılan oral hipoglisemik ilaçtır. (29) Glipizid, ketotik olmayan ve fiziksel muayenede sağlıklı olan diyabetik kedilere başlangıçta öğünle birlikte günde iki kez 2.5 mg dozda uygulanır. (9) 2 hafta sonra hiçbir yan etki görülmezse, günde iki doz olarak 5 mg'a yükseltilebilir. Glipizid, hipoglisemi riskinin daha düşük olması nedeniyle insülin tedavisinden daha az takip gerektirir ve diyabetik remisyona giren kedilerde glisemik kontrol oluşturabilir. (28) Glipizid tedavisinin,

diyabetik kedilerin yaklaşık %30'unda hipergliseminin klinik belirtilerini ve şiddetini iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur. (9) Glipizid verilen kedilerde, özellikle hipergliseminin hafif olduğu veya diyabetik remisyona giren kedilerde hipoglisemi meydana gelebilir. Glipizid gibi insülin ve amilin sekresyonunu uyarıcı ilaçlar, amiloid birikimini hızlandırarak daha fazla β -hücre kaybına yol açabilir. (28)

Diğer ikinci nesil sülfonilüre ilaçları arasında gliburid ve glimepirid yer alır. Gliburid, glipizide kıyasla daha uzun bir etki süresine sahiptir ve bu nedenle günde bir doz şeklinde verilir. Glimepirid ise orta ila uzun etkili bir oral hipoglisemik ajandır. Etkinliği ilaç uygulamadan önce ve verildikten sonra intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) yanıtları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, glimepiridin kontrol grubundaki kedilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük kan glukoz konsantrasyonları ile daha fazla insülin salgılanmasını uyardırmada etkili olduğunu göstermiştir. (29)

Oral hipoglisemikler ile tedavi başarısızlığının olası nedenleri arasında; glukoz toksisitesi, hasta sahipleri tarafından yetersiz doz verilmesi, yan etkileri nedeniyle sahipleri tarafından ilaç uygulamasının kesilmesi veya terapötik ilaç seviyelerine ulaşılmasını engelleyebilecek malabsorptif bozuklukları içerebilir. Uygulamadan hemen sonra kusma, hipoglisemi, karaciğer enzimlerinde artışlar ve artan bilirubin konsantrasyonları gibi yan etkilerin kedilerin yaklaşık %15'inde meydana geldiği bildirilmiştir. Glipizidin yan etkileri, başlangıçta düşük dozlar kullanılarak minimuma indirilebilir. (29) Glipizidin kesilmesinden sonra hipoglisemi, hepatik enzim değişiklikleri ve sarılık çoğunlukla düzelir. (9) Karaciğer enzim yükselmelerinin çözülmesiyle, glipizid daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir. Bazı kedilerde hepatik enzim anormallikleri tekrar etmez. Nüks durumları, ilacın kalıcı olarak kesilmesini gerektirir. (29)

7.3.2. Meglitinidler

Piyasada bulunan tek meglitinid olan repaglinid, insülin sekresyonunu uyararak çalışan bir oral hipoglisemik ajandır. Diyabetik insanlarda yan etkiler hipoglisemi ve kilo alımını içerir. Hipoglisemik reaksiyonların prevalansı sülfonilürelere göre daha azdır. Diyabetik kedi ve köpeklerde repaglinidin etkinliği ile ilgili kesin bir sonuç veren çalışma yoktur. (9)

7.3.3. Biguanidler

Bu oral hipoglisemik ajan sınıfında en sık kullanılan ilaç metformindir. Metforminin etki mekanizması sülfonilürelere farklıdır. Metforminin beta hücre işlevi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur, bu nedenle etkinlik için

fonksiyonel β hücrelerini gerektirmez. (29,9) Ancak hem hepatik hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını artırarak insüline bağımlı bir şekilde glisemik kontrolü sağlar. Hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder. En yaygın yan etkiler gastrointestinal kaynaqlıdır ve karın ağrısı, iştahsızlık, kusma ve ishali içerir. (9) Kullanım esnasında insanlarda nadiren laktik asidoz bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 8 haftalık metformin uygulamasından sonra, beş diyabetik kedide glisemik kontrol değerlendirilmiş ancak beş kediden yalnızca birinde glisemik kontrol sağlanmıştır. Aynı zamanda metforminin önemli yüzdelerinin böbrekler tarafından atıldığı ve ilacın anormal glomerüler filtrasyon hızına sahip kedilerde dikkatli kullanılması gerektiği göz ardı edilmemelidir. (29)

7.3.4. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar, pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını doğrudan uyarmadan, hedef dokuların insülin etkisine duyarlılığını artıran yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfıdır. Bu ilaç sınıfı peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör- γ adı verilen bir reseptöre bağlanırlar. Tiazolidindionlar hepatik, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır, böylece hepatik glukoz üretimini inhibe eder, kas glukoz metabolizmasını uyarır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonlarını azaltır. (9) Diyabetik kedilerde yapılan bir çalışmada tek ajan olarak kullanıldığında etkinliğinin sınırlı olabileceği kanısına varılmıştır. (28) Troglitazonun ciddi karaciğer yetmezliğinin neden olduğu ölümden dolayı kullanımı yasaklanmıştır. (9)

7.3.5. Krom

Krom, in vitro olarak insülin benzeri etkileri olan bir eser elementtir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir, ancak bir postreseptör etki mekanizması yoluyla insülin duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Krom, insülin fonksiyonu için gerekli bir kofaktördür ve eksikliği insülin direncine neden olur. (9,29)

7.3.6. Vanadyum

Vanadyum, in vitro olarak insülin benzeri etkiler sergileyen, başka bir eser elementtir. Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak araştırmalar, vanadyumun glukoz metabolizmasını uyararak için bir postreseptör bölgesinde hareket ettiğini göstermektedir. (9) Diyabetik kedilerde yapılan ilk araştırmalar, vanadyumun hastalığın erken dönemlerinde faydalı olabileceğini öne sürmüştür. (29,28) Kedilerde önerilen doz, günde bir kez yiyecek veya su ile oral olarak verilen 0.2 mg/kg/gün'dür. Kedilerdeki yan etkiler anoreksiya ve kusmayı içerir. (94) Aynı

zamanda uzun süreli kullanılması karaciğer ve böbreklerde aşırı birikime yol açtığı bildirilmiştir. (29)

7.3.7. α -Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz gibi α -glukosidaz inhibitörleri bağırsak glukoz emilimini inhibe etmek ve yemek sonrası hiperglisemiyi azaltmak için kullanılmaktadır. Köpeklerde glisemik kontrolü iyileştirmeye yardımcı olmak için insülin tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Akarbozun tek başına kullanılması, özellikle köpeklerde yeterli olmaz. (30) Diyabetik kedilerde akarboz tedavisi yerine karbonhidratı kısıtlanmış diyetlerle besleme önerilir. (9) İlacın yan etkisi olarak ishal görülebilir. (30) Diyabetik köpeklerde ve kedilerde glisemik kontrolü iyileştirmede etkili olmasına rağmen, ilaç maliyeti ve yan etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. (9)

7.3.8. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

Saksagliptin ve linagliptin dahil olmak üzere dipeptidil-peptidaz 4 (DDP-4) inhibitörleri, en son piyasaya sürülen oral hipoglisemik ilaçlardır. DPP-4'ün inhibisyonu, insülin sekresyonunun artmasına ve glukagon salınımının azalmasına yol açarak kan glukozunun düşmesine yardımcı olur. Bu ilaçların hipoglisemiye neden olma riskinin düşük olduğu bulunmuştur. Metformin hiperglisemiyi yeterince kontrol edemediğinde ikinci bir ajan olarak DPP-4'ü önerilmektedir. Bu ilaçlar henüz veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılmamaktadır, ancak güvenli oldukları ve sağlıklı kedilerde insülin salgılanmasını uyardıkları düşünülmektedir. (29)

7.4. İnsülin Tedavisi

Diyabetik kedi ve köpekler, kan glukozunu normal sınırlar içinde tutmak için insüline ihtiyaç duyar. (4) Hayvanlarda izofan insülin (Neutral Protamine Hagedorn (NPH)), lente, glarjin, protamin çinko ve detemir dahil olmak üzere rekombinant insan ve sentetik insülin kullanılmıştır. (4,9) Glarjin ile ilgili ön çalışmalar, kedilerde diğer insülin türlerine göre bazı avantajları olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmalar, glarjin ile düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli bir diyet kombinasyonunun kedilerde insülin bağımlılığını %100 oranında azalttığını göstermiştir. Detemir insülin, daha fazla etkinlik ve daha uzun yarı ömür nedeniyle köpeklerde yaygın olarak tercih edilen bir insülin haline gelmiştir. Köpek ve kedilerde albümin bağlanmasındaki farklılıklar nedeniyle, kedi ve köpekler, insanlarla karşılaştırıldığında dörtte bir doz oranında detemire ihtiyaç duymaktadır. (4)

Hayvanlarda (PZI, lente) ve insanlarda (glarjine, NPH, detemir) kullanılmak üzere tasarlanmış insülin arasındaki birincil fark, insülin konsantrasyonudur; U-40 insülin konsantrasyonları, PZI ve lente insülin için mevcuttur, ancak NPH, glarjin ve detemir yalnızca U-100 insülin konsantrasyonunda mevcuttur. Bu yüzden insülin enjektörleri kullanırken aşırı dozdan kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. (4,8)

Köpeklerde geleneksel insülin tedavisinde (NPH, lente, PZI, glarjine) 0,5 U/kg'lık bir başlangıç dozu önerilir; ancak detemir, yukarıda belirtilen albümin bağlanması nedeniyle 0.1-0.2 U/kg üzerinden dozlanır. NPH ve lente insülinleri deri altı enjeksiyonla uygulanır. En yüksek etkileri, enjeksiyondan yaklaşık sekiz saat sonra ortaya çıkar ve 24 saat sürer. NPH ve lente insülinleri çoğu köpek için idealdir ve diyabetin uzun süreli tedavisinde kullanılabilir. (2)

Diyabetik kedilerin, insülin enjeksiyonlarına karşı tepkisi değişkendir. İnsülin preparatları, kedilerde kısa süreli etki potansiyeline sahiptir. Diyabetik kedilerde hiçbir insülin preparatı, günde iki kez uygulansa bile gliseminin kontrolün sürdürülmesinde rutin olarak etkili değildir. Diyabetik kedilerin uzun süreli tedavisi için kullanılan insülin preparatları arasında domuz lente insülini, rekombinant insan PZI, insülin glarjin ve insülin detemir bulunur. Kedilerde insülin tedavisinde kısa süreli insülin etkisi yaygın olduğundan, insülin tedavisine genellikle rekombinant insan PZI (ProZinc) veya insülin glarjin (Lantus) günde 2 kere olacak şekilde kullanılarak başlanması önerilmektedir. Her iki insülin preparatı da diyabetik kedilerde glisemiye kontrol etmede ve diyabetik remisyonu sağlamada etkilidir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, çoğu diyabetik kedide glukoz kontrolünü sağlamak için gereken PZI ve insülin glarjin dozunun, 0,2 ila 0,8 U/kg aralığında yaklaşık 0,5 U/kg/enjeksiyon olduğunu göstermektedir. (15) Glarjin (Lantus insülini), hipoglisemiden kaçınmak için kedilerde dikkatli kullanılmalıdır. (4) Yapılan bir çalışma, glarjin ile tedavi edilen diyabetik kedilerin serum fruktozamin düzeylerinin daha düşük olduğunu ve protamin çinko insülin (PZI) veya lente insülin ile tedavi edilen kedilerden daha erken diyabetik remisyona ulaştığını göstermiştir. Başlangıç dozu 0,25 ila 0,5 U/kg olarak uygulanmalıdır. (5)

Vetsulin, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan köpekler ve kediler için tek insülin olan bir domuz çinko insülin süspansiyonudur. (5,8) Vetsulin 40 U/mL'lik bir konsantrasyonda mevcuttur. Farmakolojik özelliklerinin, PZI veya glarjin'den daha kısa bir etki başlangıcına ve süresine sahip olduğu ve kedilerde günde iki kez kullanıma uygun olduğu gösterilmiştir. (5)

Vetsulin'in kedilerde en yüksek etkisinin uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra olduğu görülmüştür. (5) Çeşitli araştırmalar, Vetsulin'in kedilerde

diyabet tedavisi için güvenli olduğunu göstermiştir. Ancak kedilerin önemli bir yüzdesinde etki süresi oldukça kısadır ve yeterli kontrol sağlanamaz. Bu nedenle Amerikan Hayvan Hastanesi Derneği (AAHA), diyabetik kediler için ilk insülin seçeneği olarak Vetsulin'i önermemektedir. (8)

İnsülin, polipeptit bir yapıda olduğu için parenteral yolla uygulanır. Oral olarak alındığında, polipeptit ayrı ayrı amino asitlerine sindirilir ve etkili olmaz. (2) Vücuttaki çeşitli enjeksiyon bölgelerinden insülin emilimi farklı olabilir. Hayvanlarda, ense bölgesi insülin enjeksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu bölgede, kan akışının olmaması ve bu bölgeye tekrarlanan enjeksiyonların neden olduğu artmış fibrozis nedeniyle birçok dezavantajı vardır. Günümüzde araştırmacılar, lateral karın ve toraks boyunca insülin verilmesini önermektedir. Hasta sahibi her gün enjeksiyon bölgesini değiştirmelidir. (4)

Her tür insülinin uygulanması ideal olarak yemeklerden önce yapılmalıdır. Hayvanlarla ilgili endişe, insülin enjeksiyonundan hemen sonra yemek yemelerini garanti olmadığından, hayvanlar yedikten hemen sonra enjeksiyon yoluyla insülin verilmesi önerilmektedir. İnsülin etkisini göstermeden önce geçici bir hiperglisemik durum meydana gelebilir. Ancak bu durum, insülin verildiğinde ve gıdanın alınmadığı durumlarda ortaya çıkacak olan hipoglisemiden daha az ciddidir. (2)

8. Diyabetik Kedi ve Köpeklerin Monitörizasyonu

DM'li köpek ve kedilerde etkili bir tedavi yönetimi için izleme şarttır. (19) Glisemi kontrolünü takip ederken değerlendirilmesi gereken en önemli parametreler arasında; hasta sahibinin klinik belirtilerin ciddiyeti ve evcil hayvanının genel sağlığı hakkındaki öznel görüşü, fizik muayene bulguları ve vücut ağırlığının değişimidir. (9) Genellikle göz ardı edilse de polidipsi veya poliüri gibi klinik belirtiler diyabetik düzenlemenin en iyi göstergeleridir. (4)

Diyabetik köpek ve kediler için izleme sıklığı değişkendir, ancak genellikle her 4-12 haftada bir önerilmektedir. Yeni tanı alan hastalar, 7-14 günde bir izlenir ve uygun insülin tipi ile dozu belirlenir. Kedi hastaların önemli bir yüzdesi, insülin tedavisinin ilk birkaç ayında remisyona girer ve bu nedenle hipogliseminin meydana gelmemesi için dikkatli bir izleme gerektirir. Uzun süredir diyabet hastası olan kedi ve köpekler daha az izleme gerektirir; çoğu hasta egzersiz rutinleri ile sabit bir diyet ve insülin dozunda minimum değişiklikler ile uzun süre etkili bir şekilde tedavi edilir. (19)

8.1. Klinik Belirtilerin Değerlendirilmesi

Polidipsi ve poliüri, doğrudan hipergliseminin büyüklüğü ile ilişkili olan, ancak sınırlı özgülülüğe sahip, diyabette yaygın olarak gözlenen klinik belirtilerdir. Hiperglisemi, glukozun yeniden emilmesi için böbrek eşiği aşıldığında susuzluğu uyaran ve ozmotik diürez ile glukozüri yoluyla hacim kaybını teşvik eden plazma hipertonsitesine neden olur. (31)

İştah, vücut ağırlığı ve vücut kondisyonu da glisemik kontrol için ipuçları sağlayabilir. Çoğu diyabetik köpek ve kedide iştah devam eder, ancak tanı anında birçok hastanın vücut ağırlığı anormaldir; insülin tedavisi ve glisemik kontrol yoluyla iyileştirilebilirler. Hastanın kilosu tedavi sırasında düzelmezse veya azalmaya başlarsa, zayıf glisemik kontrolden şüphelenilmelidir. İzleme stratejisi, hastanın normal durumundan sapmaları tespit etmelidir. Hasta sahipleri, zayıf glisemik kontrol belirtileri konusunda bilgilendirilmeli ve vücut durumu, kilo ve genel sağlığın yanı sıra su tüketimini, idrar yapma sıklığını ve iştahı gözlemlenmeleri hakkında bilgilendirilmelidir. (31)

8.2. Serum Fruktozamin Konsantrasyonları

Diyabetik kedilerin glisemik kontrolü kötüleştiğinde serum fruktozamin konsantrasyonları yükselir ve glisemik kontrolü düzeldiğinde azalır. (9) Diyabetik bir köpekte serum fruktozamin yorumlanırken, iyi kontrol edilen diyabetik köpeklerde bile hipergliseminin yaygın olduğu gerçeği dikkate alınmalıdır. 500 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki değerler, diyabetik durumun yetersiz kontrolünü gösterir ve 600 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki değerler ciddi glisemik kontrol eksikliğini gösterir. Normal referans aralığının altındaki serum fruktozamin konsantrasyonları, diyabetik kedi ve köpeklerdeki önemli hipoglisemi dönemleri veya serum fruktozamin konsantrasyonunu azaltan eşzamanlı problemler hakkında düşündürmelidir. (15)

8.3. İdrar Glukozu Takibi

İdrar glukozu, kan glukozundaki eğilimlerin bir ölçüsüdür ve insülin dozunu düzenlemek için tek başına kullanılmamalıdır. İdrar glukoz takibi evde hasta sahibi tarafından yapılabilir, streten etkilenmez ve insülin kaynaklı hiperglisemiyi gösterebilir (Somogyi etkisi). (4) Glukozürinin şiddetindeki ani değişiklikler veya ketonürinin ortaya çıkışı diyabetik durumun yetersiz kontrolünü işaret edebilir. (31,15) Uygun tedavi ile idrar glukozu eser miktarda veya bir artışa düşürülmelidir. (4)

Diyabetik köpeklerin hasta sahipleri, evcil hayvan idrarını yaparken bir glukoz reaktif şeridini idrar akışında tutabilirler. Hasta sahipleri bir reaktif şeridi

kullanarak glukozüriyi takip etmeyi tercih ederse, ketonüriyi de tanımlayan bir ürün (örn. KetoDiastix, Miles Laboratories Inc., Elkhart, IN) satın almaları önerilmelidir. (19) Kediler için indikatör partiküller (Glucotest Feline Urinary, Nestle Purina PetCare Company) kum kabına karıştırılabilir ve 12 saatlik bir süre içinde renk değişimi açısından kontrol edilebilir. (19,15)

8.4. Kan Glukozu

Kan glukozunun doğrudan belirlenmesi, gliseminin anında ve doğru değerlendirilmesi için altın standarttır. Diyabetik hastalarda zaman içindeki kan glukozunun takip edilmesi, insülinin farmakodinamik etkilerini yansıtır ve glisemiye kontrol etmedeki genel etkinliğinin yanı sıra etkinin başlangıcı, doruk aktivitesi ve süresi hakkında bilgi sağlar. (31) Bununla birlikte, kan glukozunun doğrudan ölçümleri, kedilerde stres hiperglisemisinden kaynaklı hatalı ölçümlere neden olabilir. (19)

8.5. Kan Glukoz Eğrisi

Bu yöntem, tipik olarak taşınabilir bir ölçüm cihazı kullanarak kan glukoz eğrisini çizmek için belirli bir süre boyunca (genellikle 12 saat, bazen daha uzun) her 1 ila 2 saatte bir numune alma ve test etmeyi içerir. Diyabetik kedi veya köpeğin çeşitli bölgelerinden (örn. kulak ucu, pati yastığı) venöz veya kılcal kan numuneleri bir iğne kullanılarak manuel olarak alınır. (31)



Şekil 3. Diyabetik bir kedinin kulağından (a'dan d'ye).(8)

İnsanlarda ve hayvanlarda evde takip etmek için tasarlanmış glukoz ölçüm cihazları ucuz, doğru, hızlı ve sadece bir damla kan gerektirir. 60-120 mg/dl (4-12,5 mmol/l) kan glukozu aralığında oldukça doğru olmasına rağmen, bu cihazlar, glukoz hipoglisemik aralığa yaklaştıkça gerçek değerden daha düşük okumak üzere tasarlanmıştır. Bu monitörlerin doğruluğunu etkileyen faktörler

arasında rakım, oksijen tedavisi, hasta hematokriti, şok, dehidrasyon, ciddi enfeksiyon ve tarihi geçmiş veya uygun şekilde saklanmamış test şeritleri yer alır. Yakın zamanda, bir veteriner glukoz monitörü geliştirilmiş ve Abbott AlphaTRAK olarak pazarlanmıştır. (4)

Kan glukozu eğrisi, hastanın insülin yanıtını tespit etmek amacıyla kullanılan geleneksel yaklaşım olmuştur, ancak kedi ve köpeklerde kan glukoz eğrileri oldukça değişkendir ve kediler stresten hiperglisemi geliştirebildiklerinden tedaviye verilen yanıt maskelenebilir. (4,31) Kedilerde kan glukozu eğrilerinin en iyi kullanım amacı, insülinin yeterince emilip emilmediğini ve gün boyunca devam edip etmediğini belirlemektir. (4)

8.6. Kanda Glikolize Hemoglobin Konsantrasyonu

HbA1c, kedide yaklaşık 70 gün olan kırmızı kan hücresinin dolaşım ömrü boyunca ortalama kan glukozu konsantrasyonunun bir belirticiden, bu süre köpekte ise yaklaşık 110 gündür. Hemoglobinin glikosilasyon derecesi, doğrudan kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir: önceki 2 ila 3 ay boyunca ortalama kan glukoz konsantrasyonu ne kadar yüksekse, HbA1c seviyesi de o kadar yüksek olur. Başarılı insülin tedavisi ile fruktozamin ve HbA1c konsantrasyonlarında azalma beklenmektedir. (31)

8.7. Sürekli Glukoz Takip Sistemi (CGMS)

Yeni teknolojiyi kullanan sürekli glukoz takip sistemi (CGMS), son zamanlarda köpek ve kedilerde glisemik kontrolün izlenmesine yönelik bir yöntem olarak veteriner hekimliğe girmiştir. Bu sistem, tekrarlanan parmak delme ve kılcal kan glukozu ölçümü ihtiyacını azaltmak amacıyla insan diyabetik hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır. (32) Birincil kullanım amacı, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastanede yatan hastaların kan glukozunun izlenmesi olmuştur. Kan glukozu izleminde kullanımlarının amacı, glisemik kontrolü iyileştirmek, hiperglisemi ve hipoglisemiyi önlemek ve böylece diyabetik komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. (33) CGMS, kandaki glukoz yerine deri altı interstisyel sıvıdaki (ISF) glukozu ölçmek için tasarlanmıştır. Subkutan ISF, kan glukoz konsantrasyonu ile iyi bir korelasyon gösterdiği için glukoz konsantrasyonunu ölçmek için idealdir. CGMS, deri altı boşluğa yerleştirilen ve bir kayıt cihazına bağlanan küçük, esnek bir amperometrik sensör kullanılarak ISF glukozunu ölçer. CGMS kullanılarak, ISF glukoz konsantrasyonu sensör tarafından her 5 dakikada bir (24 saatte 288 okuma) kaydedilir ve veriler özel bir yazılımla analiz için bir bilgisayara indirilene kadar kayıt cihazında saklanır. (32)

Aralıklı kan glukoz ölçümlerine göre sürekli glukoz izlemenin en önemli avantajı, kısa hipoglisemi dönemlerinin saptanmasını kolaylaştırması ve gece boyunca bilgi sağlamasıdır. Gece boyunca izleme, gece hipoglisemisinin tanımlanmasına yardımcı olur. (33) CGMS yerleştirildikten sonra, cihaz kan glukozu ölçümü yoluyla günlük olarak kalibre edilir ancak daha da önemlisi, hastaneye yatış gerekli değildir ve diyabetik köpek veya kedi ev ortamında kalabilir. Bu avantajlar, kedilerde epinefrin kaynaklı hipergliseminin neden olduğu teşhis karışıklığını minimuma indirir. Diyabet için insülin tedavisi alan köpek ve kedilerin değerlendirilmesi, CGMS'nin en yaygın kullanımınıdır; bununla birlikte, anestezi sırasında glukoz izleme gibi başka kullanım alanları da veteriner hekimlikte kullanılmaya başlanmıştır. (32, 34)



Şekil 4. Cgms ile izlenen bir kedi.(5)

Diyabetik köpeklerde veya kedilerde tek başına hiçbir izleme metodunun veya kombinasyonunun önemli avantajlar sağladığı gösterilmemiştir. Tek bir metoda güvenmek önerilmez. Etkili izleme, glisemik kontrolün farklı yönlerini değerlendiren birkaç yöntemi içermelidir. (31)

9. Prognoz

Diyabetik kedi ve köpekler için prognoz; hasta sahibinin hastalığı takibine, glisemik düzenlemeye, eşzamanlı bozuklukların (örneğin pankreatit, akromegali) varlığına ve diyabetik durumla ilişkili kronik komplikasyonların önlenmesine bağlıdır. (8) Genel olarak DM, kedide iyi bir prognoza sahiptir. (9) Bir çalışmada, yeni teşhis konulmuş diyabetli 114 kedide hayatta kalma süresi ve prognostik faktörler değerlendirilmiştir. İlk 10 gün içinde gerçekleşen ölüm oranı %16,7 olduğu ve ölüm nedenlerinin diyabet ile eş zamanlı oluşan kronik hastalıklar olduğu bildirilmiştir. (8) Bununla birlikte yapılan çalışmalarda kediler teşhis anında genellikle yaşlı olduğundan hayatta kalma süresinin

yanıltıcı olduğu ve ilk 6 aylık ölüm oranının eşzamanlı olarak hayatı tehdit eden veya kontrol edilemeyen hastalık nedeniyle yüksek olduğu saptanmıştır. (9) Diyabetik remisyona ulaşan kediler, diyabetik olan kedilere göre daha uzun hayatta kalma sürelerine sahiptir. (8)

Diyabetik köpeklerde ortalama hayatta kalma süresi, teşhis anından itibaren yaklaşık 3 yıldır. Kedilerde olduğu gibi bu hayatta kalma süresi de yanıltıcı olabilir çünkü köpekler teşhis anında genellikle 7 ila 10 yaşındadır ve ilk 6 ay boyunca eşzamanlı yaşamı tehdit eden veya kontrol edilemeyen hastalıklar (örn. ketoasidoz, pankreatit, böbrek yetmezliği) nedeniyle nispeten yüksek bir ölüm oranı vardır. Diyabet teşhisi konulduktan kısa bir süre sonra ölüm, genellikle şiddetli ketoasidoz, eşzamanlı hastalık (örneğin, şiddetli pankreatit veya böbrek yetmezliği) veya hasta sahibinin hastalığı tedavi etme konusundaki isteksizliğinden kaynaklanır. (9)

10. Sonuç

DM, kedi ve köpeklerde sık görülen, ciddi bir endokrinopatidir. Hastalık, yetersiz insülin üretimi veya vücudun insülini doğru kullanamaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Genellikle köpeklerde Tip I DM, kedilerde ise Tip II DM görülmektedir. DM’de klinik belirtiler arasında poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı yer almaktadır. DM tanısı, hastalık ile ilişkili klinik belirtilerin varlığı, kalıcı hiperglisemi ve glukozürinin görülmesiyle konulmaktadır. Tedavi genel olarak ekzojen insülin uygulaması ve uygun diyet tedavisini içermektedir. Tedavi boyunca kan ve idrar glukoz takipleri ile kaliteli hasta bakımı gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Case LP, Daristotle L, Hayek MG, Raasch MF. Canine and Feline Nutrition: A Resource for Companion Animal Professionals. 3rd ed. Maryland Heights, Missouri: Elsevier, Inc; 2011:343-357.

2. Saunders J. Diabetes mellitus: In dogs and cats. Veterinary Nursing Journal 2014;14(6):227-230.

3. Rucinsky, Renee, et al. “AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats.” J Am Anim Hosp Assoc. 2010; 46(3): 215-224.

4. Greco DS. Diabetes mellitus in animals: diagnosis and treatment of diabetes mellitus in dogs and cats. In Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome 2018;507-517.

5. Rios L, Ward C. Feline Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment and Monitoring. Compend Contin Educ Vet. 2008;30(12):626-39.

6. Gilor C, Niessen SJM, Furrow E, DiBartola SP. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matter. *J Vet Intern Med.* 2016;30(4):927-940.
7. Nelson RW, Reusch CE. Animal Models of Disease: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol.* 2014;222(3):T1-9.
8. Reusch CE. Feline Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC (Eds), *Canine and Feline Endocrinology 4th Edition*, St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2014:258-314.
9. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* 3rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2004:2473-2970.
10. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, Kâmppe O, Egenvall A. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med.* 2007;21(6):1209-1216.
11. Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970– 1999). *Vet J.* 2003;165(3):240-247.
12. Nelson RW. Canine Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC (Eds), *Canine and Feline Endocrinology. 4th Edition*, St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2014:213-257.
13. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture?. *J Nutr.* 2004;134(8):2072S-2080S.
14. Vurkaç N, Şahinduran Ş. Köpeklerde Diabetes Mellitus. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 2018;6(1):43-50.
15. Nelson RW, Couto CG. Disorders of the Endocrine Pancreas. In: *Small Animal Internal Medicine. 5th Edition*, St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2014:777-809.
16. Zini E, Hafner M, Osto M ve ark.. Predictors of Clinical Remission in Cats with Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med.* 2010;24(6):1314-21.
17. Fracassi F. Canine Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (Eds), *Textbook Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and cat. 8th Edition*, St Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017:4280-4205.
18. Williams DL, Heath MF. Prevalence of feline cataract: results of a cross- sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Vet Ophthalmol.* 2006;9(5):341-349.
19. Cook AK (2012). Monitoring Methods for Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(3):491-495.
20. Greco DS. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Prac.* 2001;31(5):845-853.

21. Rand J, Gottlieb SA. Feline Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (Eds), Textbook Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and cat. 8th Edition, St Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017:4306-4334.

22. Oppliger S, Hartnack S, Riond B, Reusch CE, Kook PH. Agreement of the Serum Spec fPLT M and 1,2-O-Dilauryl-Rac- Glycero-3-Glutaric Acid-(6'-Methylresorufin) Ester Lipase Assay for the Determination of Serum Lipase in Cats with Suspicion of Pancreatitis. J Vet Intern Med. 2013;27(5):1077-1082.

23. Şimşek A, İçen H. Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2008; 1: 23-28.

24. Kurt İ. Glikozile Hemoglobin (HbA1c) Ölçümü ve Diabetes Mellitus'un Uzun Dönem Glisemik Kontrolünde Kullanılması. Gülhane Tıp Dergisi 2003;45(4):387- 395.

25. Taşçene N, Karagül H. Diyabetli köpeklerde kan HbA1C düzeyleri*. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2008;55:75-78.

26. Kettelhut IC, Foss MC, Mighorini RH. Glucose homeostasis in carnivorous animal (cat) and in rats fed a high-protein diet. Am J Physiol. 2018;239(5):R437-44.

27. Mazzaferro EM, Greco DS, Turner AS, Fettman MJ. Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. J Feline Med Surgery. 2003; 5(3): 183-189.

28. Rand JS, Martin GJ. Management of Feline Diabetes Mellitus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2001;31(5):881-913.

29. Palm CA, Feldman EC. Oral Hypoglycemics in Cats with Diabetes Mellitus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013;43(2):407-415.

30. Behrend E, Holford A, Lathan P, Rucinsky R, Schulman R. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. J Am Anim Hosp Assoc. 2018;54(1):1-21.

31. Schermerhorn T. Monitoring Blood Glucose in Patients with Diabetes Mellitus. Clinician's Brief 2019;27-34.

32. Wiedmeyer CE, DeClue AE. Glucose Monitoring in Diabetic Dogs and Cats: Adapting New Technology for Home and Hospital Care. Clin Lab Med. 2011;31(1):41-50.

33. Surman S, Fleeman L. Continuous Glucose Monitoring in Small Animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013;43(2):381-406.

34. Ristic JME, Herrtage ME, Walti-Lauger SMM ve ark.. Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. J Feline Med Surg. 2005;7(3):153-62.

BÖLÜM IV

OBEZİTENİN METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Effects of Obesity on Metabolism

Berkay OLGÜNER¹ & Nuri MAMAK²

¹(Vet. Hek.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri

Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: 2140307002@ogr.mehmetakif.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3579-8097

²(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç

Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: nmamak@mehmetakif.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9752-9709

1. Giriş

Obezite, yağ dokusunun vücutta aşırı miktarda birikerek sağlığı olumsuz etkileyen metabolik bir bozukluktur (1). Evcil hayvanlarda obezite, günümüzde önemli bir sorun haline gelmiştir ve yaygınlığı her geçen gün artmaktadır. Diğer türlerde olduğu gibi köpeklerde ve kedilerde de aşırı vücut yağının birikmesi çok sayıda olumsuz metabolik sonuca sebep olmaktadır. Geçmiş zamanlarda sadece bir depo olduğu düşünülen adipoz dokunun, daha sonra yapılan çalışmalarda karbonhidrat ve yağ metabolizması, enerji düzenleme, yangı süreci ve pıhtılaşma faktörleri üzerine etkisi olan bir endokrin organ olduğu belirlenmiştir (2). Aşırı beslenme ve obezitenin olduğu durumlarda klinik olarak hemen fark edilmese de; değişen glikoz ve lipid metabolizması, diabetes mellitus (DM) ve/veya hepatik lipidoza (HL) zemin hazırlayabilir. Enerji metabolizmasındaki değişiklikler, özellikle kedilerde obezitenin düzeltilmesinde güçlüklerle yol açabilir (3).

2. Adipoz Dokunun Metabolik İşlevleri

2.1. Lipid Depolanması ve Serbest Bırakılması

Memeli hayvanların beyaz adipoz dokusu; dolaşımdaki lipidlerin alınması, işlenmesi ve depolanmasında önemli bir yere sahiptir. Trigliserit olarak dolaşımda bulunan lipidler endotel hücrelerinde lipaz enzimiyle karşılaşıp hidrolize edilerek gliserol ve esterleşmemiş yağ asitlerine (NEFA) dönüştürülür. NEFA, adipositlerin yüzeylerinde bulunan lipaz taşıyıcıları tarafından hızla alınır ve çoğu hücre içi depolama için yeniden trigliseritlere esterleştirilir. Enerji eksikliği oluştuğunda, trigliseritler hidrolize edilir ve NEFA'lar, hücre içi lipazların aktivasyonu ile salınır (4).

NEFA'lar, kas ve karaciğer gibi diğer dokular tarafından enerji ihtiyacı için kullanılmak üzere alınabilir ya da vücuttan atmak veya depolama amacıyla kullanılmak üzere esterleştirilebilir. Bununla birlikte, adipoz dokusundan farklı olarak, karaciğer ve kaslar, lipid depolaması ve büyük miktarlarda depolama konusunda farklılaşmamış olduğundan hücre içi trigliserit normal hücre fonksiyonları için zararlı olacaktır. Bu nedenle, enerji fazlalığı veya artan NEFA konsantrasyonları durumlarında, yağ dokusu tarafından lipidlerin alınması ve ayrılması, yağsız dokuları ektopik lipid birikiminden koruyan bir tampon görevi görmektedir (3).

2.2. Endokrin Fonksiyonları

Adipoz doku; insülin, glukagon, büyüme hormonu, tiroid hormonu, anjiyotensin, glukokortikoidlerin yanı sıra interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) benzeri katekolaminler ve sitokinler gibi hormonlar için reseptörleri barındırır. Böylece enerji depolama ve kullanımını koordine etmeye yardımcı olmak için diğer organ sistemlerinden gelen metabolik sinyallere cevap verebilir. Adipositlerin kendileri de organlar arası iletişime katılan maddeleri üretir ve serbest bırakırlar. Bunlar arasında adipozdan üretilen sitokinler (adipokinler), adiponektin ve leptinin yanı sıra lipid taşınması için proteinler, yangı ve pıhtılaşma faktörlerinin bileşenleri bulunur. Yalnızca adipoz doku tarafından üretilen adiponektin, insülin direnci ve antiinflamatuvar özelliklere sahipken, leptin iştah ve enerji tüketiminin merkezi kontrolünü sağlar (2).

Adipoz dokunun enerji metabolizmasındaki önemini, adipoz dokunun tükenmesi sonucu; adipoz dokudan yoksun laboratuvar farelerinde ciddi insülin direnci, diyabet, dislipidemi ve ektopik lipid birikimi gelişmesi, lipoatrofi ve lipodistrofi gelişmiş insanlarda benzer metabolik bozukluklar gözlenmesiyle ortaya konmuştur (5,6).

3. Obezite, Adipoz Doku Disfonksiyonu ve Metabolik Sendrom

Adipoz doku eksikliği metabolik açıdan açıkça zararlı olsa da adipoz dokunun fazla olması da aynı derece zararlıdır. İnsanlarda obezite gelişimi, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalığa zemin hazırlayan bir dizi metabolik anormallikle ilişkilidir. Bu anormallikler toplu olarak metabolik sendrom olarak adlandırılır. Metabolik sendromda, merkezi adipozite, insülin direncinin varlığı, kan lipid bozuklukları ve sistemik hipertansiyonu içermektedir (7). DM ve kardiyovasküler hastalığa ek olarak alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (karaciğerde aşırı lipid birikimi ile karakterize kronik bir hepatopati) ve polikistik over sendromu gibi üreme bozuklukları metabolik sendromun komplikasyonları olarak kabul edilmektedir (7, 8).

Besin veya adipoz doku fazlalığının metabolik düzensizliğe neden olduğu spesifik mekanizmalarla açıkça tanımlanmamakla birlikte bu mekanizmalar beşeri tıp alanında aktif bir çalışma alanıdır. Potansiyel mekanizmalar;

- oksidatif strese, apoptosise ve yakıt metabolizmasını olumsuz etkileyen bir yangısal cevaba yol açan adipozit hipertrofisinden kaynaklanan hücrel hipoksi (9, 10)

- hücre boyutundan bağımsız azalmış adipozit mitokondriyal fonksiyon (11)

- insülin duyarlılığı ve yangıyla ilgili olanlarda da dahil olmak üzere adipokinlerin ve diğer biyoaktif maddelerin salgılanmasında değişiklik (7)

- son olarak lipidlerin adipoz dokuya daha fazla iletilmesi ve insülin sinyallesine müdahale eden seramidler, diasilgliserol ve yağ asil koenzim A gibi lipid ara maddelerinin hücre içi birikimine neden olan anormal yağ asidi geçişleridir (12, 13).

Bu nedenle, en azından insanlarda ve kemirgenlerde artan yağ kütlelerinin, adipoz dokunun olağan metabolik rollerini (moleküler seviyede başlayıp sistemik etkilerle sonuçlanan) yerine getirme yeteneğinin azalmasına neden olduğu görülmektedir. Obezitenin adipoz doku üzerindeki etkileri bazı araştırmacılar tarafından “adiposopati” veya “adipoz doku disfonksiyonu” olarak adlandırılmıştı (14, 15).

İnsanlarda görülen metabolik anormalliklerin çoğu köpek ve kedi obezitesinde de ortaya çıkar. Köpeklerde metabolik sendromun bir benzerini tanımlamak için girişimlerde bulunulmuştur (16). Bununla birlikte, evcil hayvanlarda obezite kaynaklı metabolik anormalliklerin uzun vadeli sonuçları arasında daha az ilişki vardır ve önemli tür farklılıkları mevcuttur (16). Köpek

ve kedilerde obezite sonucu meydana gelen spesifik metabolik değişiklikler ve köpeklerde metabolik sendrom kavramları hakkında araştırmalara aşağıdaki bölümlerde yer verilmektedir.

4. Obezite, İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Aşırı yağlanma ile meydana gelen ve en çok bilinen değişikliklerden biri insülin direnci veya belirli bir plazma insülin konsantrasyonuna azalmış hücresel yanıttır. Sağlıklı canlılarda, insülinin hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması, kasta glikoz alımını ve glikojen oluşumunu destekleyen, karaciğerde endojen glikoz üretimini inhibe eden ve glikoz, lipid alımını arttıran, adipoz dokuda lipolizi engelleyen bir sinyal zincirini tetikler (4,17). İnsülin duyarlılığı ve direnci klasik olarak kan şekeri önceden belirlenmiş bir dizi parametre içinde tutmak için insülinin değişken bir hızda infüze edildiği öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi ile değerlendirilir. Bu testte gerekli olan infüzyon hızı, periferik dokuların insüline tepkisinin bir göstergesidir, yani kan şekeri kontrol etmek için ne kadar az insülin gerekirse, canlı o kadar insüline duyarlıdır.

İnsanlarda, izotopik izleyiciler içeren çok dozlu öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi yapıldığında, obezitenin 3 ana metabolik organın (kas, karaciğer, adipoz doku) hepsinde insülin direncine yol açtığını göstermiştir (18). Yani obez canlılarda bu organlarda insüline verilen yanıtlar körelmiştir ve plazma glukozunu, serbest yağ asidi konsantrasyonlarını normal sınırlar içinde tutmak için daha yüksek insülin konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır. Günlük koşullarda, bu daha yüksek insülin konsantrasyonları endojen olarak sağlanır: obez insanlarda plazma insülin konsantrasyonları, zayıf insanlara göre %20 ila %50 daha fazladır (18,19). İnsülin direncine verilen bu tepki, obez kemirgenlerde ve diğer memelilerde de meydana gelir ve kompensatuvar hiperinsülinemi olarak adlandırılır (19, 20).

Köpeklerde veya kedilerde izotopik izleyici içeren çok dozlu öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi bildirilmemiş olmasına rağmen, kedilerde tek doz öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi, vücut ağırlığındaki her 1 kg'lık artışla insülin duyarlılığında %30'luk bir azalma göstermiştir (21). Ek olarak, birçok araştırmacı obez kedilerde intravenöz glukoz tolerans testleri sırasında glukoz klirensinin azaldığını göstermiştir (21, 22). İntravenöz glukoz tolerans testinde, endojen insülin salınımını uyarmak için bir bolus glukoz verilir ve ardından 2 ila 3 saat içinde azalan plazma glukoz konsantrasyonu ölçülür. Plazma insülin konsantrasyonu da ölçülür ve hem glukoz klirensini hem de insülin duyarlılığını yansıtan değerler intravenöz glukoz tolerans testi verilerinden hesaplanabilmektedir.

Kedilerde kilo alımına yönelik yapılan bir çalışmada, yağsız vücut ağırlığına göre %0, %10, %30, %60 ve %100'lük artıştan sonra intravenöz glukoz tolerans testleri uygulanmıştır. Bunu takiben insülin duyarlılığında %17'lik bir azalma ve kilo alımı başına insülin bağımsız glukoz alımında %15 azalma gözlenmiştir (3). Ek olarak, %60 veya daha fazla ağırlık artışında eğrinin altındaki glikoz alanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (23).

Başka bir çalışmada, insüline bağımlı glikoz taşıyıcısı GLUT-4 (Glucose transporter type 4)'ün hem kasta hem de yağda görünmesinin obezlerde, yağsız kedilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu da glikoz alımının azalması için olası bir mekanizma olduğunu düşündürmüştür (24).

Obez köpeklerde öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi ile insülin direnci de tespit edilmiştir (25). İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak obez köpeklerde yağsız vücut ağırlığının %40 üzerindeki artışta başlayan azalmış glikoz klirensi gösterilmiştir (26). Ek olarak, diğer memelilerde olduğu gibi obez köpek ve kedilerde hem bazal insülin konsantrasyonları hem de intravenöz glukoz tolerans testi sırasında eğri altındaki insülin alanı artar (26, 27). Yukarıda bahsedilen kedilerle ilgili çalışmalarda obezitede bu değişiklikler yağsız vücut ağırlığına göre %10 kadar az bir artış olduğu belirlenmiştir (23). Geleneksel olarak, telafi edici hiperinsülineminin beta hücre kütleindeki bir artıştan kaynaklandığı düşünülmüştür (28, 29). Bununla birlikte, obez, hiperinsülinemik köpeklerde azalmış insülin klirensi gösterilmiştir (30).

Köpek ve kedilerde intravenöz glukoz tolerans testlerinde kullanılan glukozun farmakolojik dozları, yemekten sonra pankreatik beta hücrelerinin maruz kaldığı rutin konsantrasyonları yansıtmaz. Bu nedenle, sonuçlar, özellikle günlük glukoz homeostazı ve beta hücre fonksiyonu uygulaması dikkate alınarak yorumlanmalıdır (3).

5. Obezitede Glikoz Konsantrasyonları

Periferik insülin direncine rağmen obez kedi ve köpekler normal plazma glikoz konsantrasyonlarını uzun süre koruyabilmektedirler. Sahipli normal kilolu, fazla kilolu tedavi görmüş veya görmemiş diyabetik 117 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada fazla kilolu/obez ve normal kilolu kediler arasında bazal kan şekeri veya fruktozamin konsantrasyonlarında hiçbir fark bulunamamıştır (23). Tam kan sayımı, serum biyokimyası, total tiroksin (T4) ve feline pankreatik lipaz gibi rutin klinikopatolojik değerlerle ilgili diğer değerler de normal kedilere göre aşırı kilolu veya obez kedilerde daha yüksek olan trigliserit konsantrasyonları dışında farklılık göstermemiştir. Aşırı kilolu ve obez kedilerin fruktozamin değerleri ile diyabetik kedilerin fruktozamin değerleri arasında

belirgin bir sınır vardır. Bu grupta glikoz veya fruktozamin konsantrasyonlarının ara bir derecesi gibi prediyabetik gibi bir durum tanımlanmamıştır (3).

Başka bir çalışmada ise, yağsız ve uzun süreli obez kedilerde 24 saatlik plazma glikoz konsantrasyonlarını sürekli glikoz izleme yoluyla araştırılmış ve gün boyunca gruplar arasında kan glikoz konsantrasyonlarında fark bulunmamıştır (31). Benzer şekilde, köpeklerde plazma glikoz konsantrasyonları zorunlu olarak obezite ile artıp kilo vermeye azalmaz (16, 25, 32).

Açlık plazma glikozunun düzeyinin dolaşımda normal düzeyde kalması için karaciğer endojen glikoz üretimini kontrol etmelidir. Çünkü karaciğer açlık sırasında kan glikozunun ana kaynağıdır. Vücut ağırlığına göre normalize edildiğinde endojen glikoz üretiminin muhtemelen artan insülin konsantrasyonlarının hepatik glikoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisinin bir sonucu olarak yağsız kedilerde obez kedilere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (33). Köpeklerde obezite ile hepatik glikoz çıkışındaki değişiklikleri karakterize etmek amacıyla henüz hiçbir çalışma yürütülmemiştir (3).

6. Diabetes Mellitus'a Yatkınlık

Obezite, insanlarda ve kedilerde DM için bilinen bir risk faktörüdür; obez kedilerin, normal vücut kondisyonuna sahip kedilere göre diyabetik olma ihtimali 2 ila 4 kat daha fazladır (34,35). İnsülin direncinin bu yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitenin neden olduğu insülin direnci ile ilişkili artan salgı talebinin, sonunda pankreas insülin depolarının tükenmesine ve beta hücrelerinin tükenmesine yol açtığı öne sürülmüştür (36). Bununla birlikte, ikinci mekanizma aslında önceden var olan beta hücrelerinin fonksiyonel olarak zayıflaması durumlarında gösterilmiştir ve birçok obez kedi ve insan, yıllarca süren insülin direncine rağmen asla DM geliştirmemiştir. Bu nedenle, uzun süreli periferik insülin direnci, diyabetik bir duruma ilerlemenin tek ön koşulu değildir, aynı anda beta hücrelerinin fonksiyonel olarak zayıflaması da mevcut olmalıdır (3).

Obezite ile ilişkili beta hücrelerinin fonksiyonel olarak zayıflamasının mekanizmaları arasında, beta hücrelerinde insülin sinyali ile besin fazlalığının etkileşimi (normotrofik geri bildirim kaybına ve beta hücre apoptozuna yol açar), insüline dirençli durumlarda amiloid öncüsü amilin aşırı salgılanmasının sonucu olarak insanlarda ve kedilerde pankreatik amiloid birikiminin artması yer alır (36, 37).

Amiloid fibrilleri in vitro olarak beta hücreleri için toksiktir (38, 39). Birçok diyabetik kedide pankreatik amiloid birikintileri bulunur ve azalmış

beta hücre kütlesi ile ilişkilidir (40). Bununla birlikte, diyabetik kedilerdeki kadar yaygın olmasalar da diyabetik olmayan yaşlı kedilerin yaklaşık %45'inde de bulunurlar (41). Bu nedenle, artan amilin sekresyonu ve amiloid birikimi, beta hücrelerinin fonksiyonel rezervini azaltarak DM'ye katkıda bulunabilmelerine rağmen, beta hücre yetmezliğinin tek sebebi değildir (40, 42).

Hem insülin direncinin hem de beta hücre fonksiyonunun tip 2 DM'nin başlangıcına katkıda bulunduğu kavramını desteklemek için bir çalışma yapılmıştır. Genetik olarak yatkın bir insan popülasyonunda tip 2 DM'nin doğal seyri şunları içerir:

- hiperinsülinemi ve öglisemi ile periferik insülin direnci dönemi
- glukoza azalmış insülin sekresyonu yanıtı ve azalmış glukoz toleransı ile beta hücre fonksiyonunda azalma, hepatik insülin duyarlılığının kaybı
- endojen glikoz üretimi kontrolünün kaybı ile insülin salınımlarında daha fazla azalma (43). Büyüme hormonu ve deksametazon uygulanarak insüline dirençli hale getirilen, kısmen pankreatektomi uygulanmış kedilerde, intravenöz glukoz tolerans testi sırasında insülin sekresyonunun ilk fazının kaybı, bozulmuş glikoz toleransı ve daha sonra genel insülin konsantrasyonlarında bir düşüş ile benzer bir model gözlemlenmiştir (22). Her iki popülasyonda da insülin salgı rezervi önceden var olan insülin direncini yenmek için yetersiz hale geldiğinde hiperglisemi meydana gelmiştir. Bu nedenle, obezitenin beta hücresi üzerindeki herhangi bir doğrudan etkisinden ayrı olarak, obezite kaynaklı insülin direnci, beta hücresi üzerindeki diğer stresler (genetik veya çevresel) mevcut olduğunda basitçe metabolik dekompanzasyon olasılığını artırabilir (3).

Köpeklerde obezite ve DM arasındaki ilişki daha az nettir. Çünkü diyabetik köpeklerde bir otoimmün patogenezin varlığı görülmüştür ve köpeklerde diyabet üzerine yapılan ilk araştırmalar çoğu vakanın ileri beta hücre yetmezliği ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (25,44). Bununla birlikte obezite, insülin direnci ve yüksek endojen insülin sekresyonu olan ancak glukoza zayıf insülin sekresyonuyla yanıt veren diyabetik köpeklerin de varlığı bildirilmiştir (25). Ek olarak, ABD'deki veteriner kliniklerinde yapılan geniş çaplı bir araştırmaya göre, köpeklerde obezite ve DM prevalansının son birkaç yılda arttığı görülmüş, bu da ikisi arasında bir bağlantı olabileceğini ve obezitenin köpeklerde DM için risk faktörü olup olmadığını yeniden değerlendirilmesi için araştırmalara devam edilmesi gerektiğini göstermiştir (3).

7. Obezitede Adipokin Sekresyonu

Obez hayvanlarda ve insanlarda insülin direncine katkıda bulunan olası bir mekanizma, adiposit türevli sitokinlerin salgılanmasıdır. Bu sitokinlerin en iyi bilinenleri leptin ve adiponektindir, ancak çok sayıda sitokinler de (örneğin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, apelin ve Nikotinamid Fosforibozil Transferaz) vardır (7,45).

Leptin; obez, leptin üretemeyen hiperfajik ob/ob faresinde eksik gen ürünü olarak tanımlanan ilk geleneksel adipokindir (46). Konsantrasyonu yağ kütlesi ile doğru orantılıdır. Açlık sırasında azalır, iştahta artışa (hipotalamik tokluk merkezindeki reseptörlerin aktivasyonunun azalması yoluyla) ve genel metabolik hızda düşüşe neden olur. Bu değişiklikler, beslenme yeniden başladığında ve leptin konsantrasyonu arttığında tersine döner (7).

Adiponektin ise adipoz dokuda en çok bulunan gen ürünüdür ve plazmada nispeten yüksek konsantrasyonlarda (mg/mL) bulunur. Düşük moleküler ağırlıklı veya yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) multimerler olarak mevcut olabilir. İnsanlarda, HMW formları biyolojik olarak en aktif görünmektedir (45).

8. Obezitede Enerji Düzenlemesindeki Değişiklikler

Artmış leptin konsantrasyonlarına rağmen, obez kediler adipozite ile orantılı enerji harcamalarında artış göstermezler. Kedilerin kilo alımına ilişkin bir çalışmada, artan vücut kütlesiyle birlikte enerji harcaması (indirekt kalorimetri sırasında ısı üretimi olarak ölçülür) artmasına rağmen, kediler yağsız vücut ağırlıklarının %100'üne yaklaştıkça artış azalmıştır (23). Farklı vücut kompozisyonlarına sahip hayvanlarda enerji harcamasını normalleştirmenin uygun yöntemi bir tartışma konusu olmaya devam etse de başka bir çalışmada zayıf kedilerle karşılaştırıldığında obez kedilerde metabolik vücut boyutu başına düşen enerji harcamasının azaldığını göstermiştir (21,47-49). Ek olarak, kedi ve köpeklerde kilo verme programlarından sonra kiloyu korumak için kalori gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir. Bu da kiloyu koruma döneminde üstesinden gelinmesi gereken metabolik etkinlikte bir artış olduğunu düşündürür (50,51). Şimdiye kadar, evcil hayvanlarda obezite ile meydana gelen enerji metabolizmasındaki değişiklikler için bir mekanizma belirlenememiştir ancak bu değişikliklerin, obez evcil hayvanlarda kilo verme güçlüklerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (3).

9. Obezite ve Diğer Endokrin Bozukluklar

İnsanlarda obezite, hafif artmış serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonları, artan serum büyüme hormonu (GH)

(insülin benzeri büyüme faktörü-1 hariç) konsantrasyonları, dolaşımda artan anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), aldosteron konsantrasyonları ve düşük androjen seviyeleri ile ilişkilidir (51-53). Obezitenin üreme kabiliyetine etki ettiği bilinmesine ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bileşenlerindeki değişikliklerin oksidatif stresin yanında değişen glikoz metabolizmasına katkıda bulunduğu düşünülmese rağmen, bu değişikliklerin çoğunun işlevsel sonuçları iyi bilinmemektedir (51,54).

Köpek ve kedilerde obezitenin bu değişkenler üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Kedilerde kilo alımı ile TSH'da bir artış bulunamamış ancak serbest T4'ün muhtemelen artan NEFA konsantrasyonları nedeniyle obezitede arttığı gözlemlenmiştir (55). Obez köpeklerde hem total T4 hem de T3 hafifçe artar, ancak TSH'da veya serbest T4'te değişiklik olmaz. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 konsantrasyonlarının köpeklerde obezite gelişimi ile arttığı da bildirilmiştir (56). İnsanlardaki duruma benzer şekilde, bu tür değişikliklerin işlevsel önemi şu an için belirsizdir (3).

10. Obezite ve Lipid Bozuklukları

10. 1. Dislipidemi

Zayıf kedilerle karşılaştırıldığında diyabetik olmayan obez kedilerde, rutin biyokimyasal panellerde kaydedilen tek tutarlı anormallik, serum trigliseritlerinde artıştır (23). Obez kedilerin serum lipid profilleriyle ilgili bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada obez kedilerin, zayıf kedilere göre daha yüksek oranlarda düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) trigliseritlerine ve daha yüksek konsantrasyonlarda küçük oranlarda düşük yoğunluklu lipoproteinlere sahip olduklarını ortaya koymuştur (57). Bu anormallikler, insüline dirençli kemirgenlerde ve metabolik sendromlu obez insanlarda görülen dislipidemiye benzemektedir ve insanlarda, kardiyovasküler hastalık (ateroskleroz) ve inme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (58,59).

İnsanlardan farklı olarak, uzun süreli obez kedilerde dislipidemi, postmortem muayenede ateroskleroz olmamasını gösterdiği gibi diğer kardiyovasküler sonuçlara da yol açmıyor gibi görünmektedir. Bunun nedeni, obez kedilerde dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ve sitokinlerdeki eş zamanlı değişikliklerin olmaması olabilir (23).

Obez insanlar ve kemirgenlerdeki adipoz doku proinflamatuvar fenotip makrofajlar tarafından infiltre edilir (60,61). TNF-a ve IL-6, bu makrofajlardan veya işlevsiz adipositlerden salınabilir. Bu da inflamatuvar belirteçlerde lokal ve sistemik yükselmelere ve vasküler lezyonların ilerlemesine neden olur (60,62). Kedilerde, obezite kaynaklı makrofaj infiltrasyonu bildirilmemiştir ayrıca obez

kedilerde TNF-a, IL-1 veya IL-6'nın yüksek plazma konsantrasyonları veya dolaşımdaki antioksidanların (oksidatif stres ile ilişkili) konsantrasyonlarında azalma görülmemiştir (23). Bununla birlikte obez kediler, yağ dokusunda artmış TNF-a haberci RNA'ya sahiptir, bu da inflamatuvar mediatörlerin, lokal olarak hareket ederek kedi insülin direncine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (23, 63).

Kronik obez köpeklerde, tüm lipoprotein fraksiyonlarında artan trigliserit ve kolesterol ile birlikte yüksek plazma trigliserit ve kolesterol konsantrasyonları bildirilmiştir (64). Bazı çalışmalarda, köpek obezitesinde inflamatuvar belirteçlerin serum konsantrasyonlarında artışlar gözlemlenmiştir (örn., C-reaktif protein ve IL-6'da artış, ancak TNF-a veya IL-8'de değil) (65). Hepsi olmasa da bazı çalışmalarda kilo kaybı ile bu markerlar ve diğer sitokinlerde (sistein açısından zengin protein 1, monosit kemoatraktan protein-1, haptoglobin, TNF-a) azalmalar bulunmuştur (16, 32,47,66). Adipositokinlerde olduğu gibi, çalışmalar arasındaki farklılıkların kullanılan testler veya hasta popülasyonunun özellikleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (3).

10.2. Yağların Dağılımı ve Doku Lipid Birikimi

Obezitede insülin direnci, yalnızca toplam yağ kütlesi ile değil, aynı zamanda trigliseritlerin vücut ve dokular içindeki dağılımı ile de ilişkilendirilmiştir. İnsülin duyarlılığının kaybı, özellikle abdomen (abdominal subkutan ve intraabdominal), kas ve karaciğerde trigliserid birikimi ile ilişkilendirilmiştir. Hayvanlarda ve insanlarda yağ kütlesini belirlemek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerin birçoğu tüm vücut yağının değerlendirmesini verir ancak çok azı vücuttaki yağın tam olarak lokalizasyonunu gösterecek kadar hassastır. Bununla birlikte, vücuttaki yağın lokalizasyonunu gösterecekler arasında Manyetik rezonans (MR) ve Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) vardır (3).

MR ve MRS'nin kökenleri nükleer MR'dır. Her iki teknik de invaziv değildir. MR anatomik görüntüler üretmek için kullanılırken, MRS kimyasal ve fizyolojik bilgiler sağlar. Güçlü bir manyetik alana yerleştirildiğinde, bu çekirdeklerin dönüşleri belirli bir radyo dalgası frekansında enerjiyi emer ve bu özel frekanslarda daha büyük manyetik alan etrafında dönerler. Bu eyleme rezonans denir. Belirli bir çekirdek için rezonans frekansı, yalnızca uygulanan manyetik alana değil, aynı zamanda dolaşımdaki elektronlar tarafından oluşturulan manyetik alana da bağlıdır. Bu, moleküllerin haritalanmasına izin verir çünkü bir moleküldeki kimyasal olarak farklı her atom farklı bir rezonans verecektir (67).

Nükleer MR, kemirgenlerde ve insanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunu kedilerde obezite ile ilişkili değişiklikleri, özellikle yağ birikintilerinin ve hücre içi trigliseridin yerini araştırmak için kullanılmıştır. Bu teknik ayrıca, köpeklerde de kullanılmıştır (3).

10.3. Abdominal Yağ Dağılımı

İnsülin direncinin gelişiminde intraabdominal veya subkutan abdominal yağın daha önemli olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar vardır (68,69). Bu bölgelerdeki yağın miktarının belirlenmesi ve bunun insülin sinyali ile korelasyonu uzun yıllardır aktif bir araştırma alanı olmuştur. İntraabdominal yağın, adipositokin ve hormon akışının artmasına neden olduğu ve insülin sinyalini olumsuz etkileyen lipolitik aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir (70-73). Bazı araştırmacılar ise kısmen daha büyük hacmi nedeniyle, abdominal subkutan yağının insülin duyarlılığındaki değişiklikler için daha kritik olduğunu öne sürmektedir (73).

Zayıf ve obez kedilerde kilo kaybından önce ve sonra abdomen yağ dağılımı araştırılmıştır. MR ile, beklendiği gibi, obez kedilerde toplam yağ kütlelerinin zayıf kedilere göre çok daha büyük olduğu görülmüştür. Ancak insanların aksine kedilerin karın yağ kütleleri abdomenin subkutan dokusu ile intraabdominal arasında eşit olarak dağılmış ve cinsiyetin etkisi gözlenmemiştir. Abdominal subkutan, intraabdominal ve toplam yağ, insülin duyarlılığı ile önemli ölçüde ilişkilidir (3). Kilo kaybı, subkutan ve intraabdominal yağda benzer yağ kaybıyla ilişkilendirilmiş ve insülin duyarlılığında artışa yol açmış, bu da her iki bölgedeki yağın insülin duyarlılığını etkilediğini ve yağ dağılımının erkek kedilerde diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olmasının bir nedeni olmadığını düşündürmüştür (74). Köpeklerde benzer bir çalışma olmasa da yapılan bir bilgisayarlı tomografi araştırmasında, kilo alımı sırasında köpeklerde iç organ ve subkutan yağ dokusunda eşit artışlar göstermiştir (75).

10.4. Kasta Lipid Birikimi

Yağ asidi oksidasyonunun azalması ve/veya artan yağ asidi alımının bir sonucu olarak yağ asil-CoA'nın iskelet kasının sitozolünde birikmesiyle meydana gelir (76).

MRS kullanılarak, zayıf ve obez kedilerde kastaki lipid içeriği araştırılmıştır. Hücre içi ve hücre dışı boşlukta insüline dirençli obez kedilerde trigliserit birikimlerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Her iki bölgedeki aşırı lipid, azalmış insülin duyarlılığı ile yüksek oranda ilişkilendirilmiştir (77). Bu, intramiyoselüler birikimin insülinin etkinliğini belirlediği yetişkin insanlarda bulunan durumdan farklıdır (78).

Kedilerde çocuklara benzer şekilde, yağ depoları rol oynuyor gibi görünmektedir (79). Kas lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipoprotein lipaz haberci RNA seviyelerinin obez kedilerde daha yüksek olduğunu ve bunun da kas ve adipoz doku arasında önemli ölçüde daha yüksek bir orana yol açtığı bulunması, obezite gelişiminde yağ asitlerinin adipoz dokudan kas dokusuna doğru bölünmesinin tercih edildiğini düşündürmüştür (77). Yağ asitlerinin kas dokusuna bölünmesinin artmasının insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir, çünkü serbest yağ asitlerinin alımı glikoz taşınmasını olumsuz etkiler (80). Aslında, azalmış GLUT4 (Glucose transporter type 4) ekspresyonu, kedilerde gelişen obezitede erken bir değişikliktir ve belirgin bir glukoz intoleransı mevcut olmadan önce de vardır (24). Bununla birlikte, kastaki artmış lipid içeriğinin glikoz alımındaki değişikliğe sekonder olarak neden olması da mümkündür. Bu, glikoz alımı düşük olduğunda alternatif yakıt olarak miyoselüler lipid kullanımına izin verecektir (3).

10.5. Karaciğerde Lipid Birikimi

MRS ve ayrıca bir kimyasal tahlil kullanılarak, hepatik trigliserit içeriğinin obez kedilerde zayıf kedilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (81). Hepatik lipidler ve insülin duyarlılığı arasında açık bir neden/sonuç ilişkisi tanımlanmamış olsa da karaciğerdeki insülin etkisinin kısmen intrahepatik trigliserit içeriği tarafından belirlendiği ve karaciğerdeki artan yağ içeriğinin lipid peroksidasyonuna, hepatoselüler dejenerasyon ve nekroza yol açtığı ileri sürülmüştür (82). Bazı araştırmacılar, normalde anormal hepatik lipid içeriğinden ayıran bariz bir eşik olmadığını iddia etmişlerdir (83). Bununla birlikte, tiyazolidindion ilaç sınıfının tüm vücut insülin duyarlılığında bir artışa ve buna paralel olarak karaciğer yağında bir azalmaya yol açması, karaciğer yağının insülin duyarlılığının düzenlenmesindeki rolüne güçlü bir şekilde işaret etmektedir (84-86).

10.5.1. Obez Kedilerin Hepatik Lipidoza Yatkınlığı

Kedilerde HL, kısmi ila tam anoreksiya döneminden sonra belirgin hepatoselüler trigliserit birikimi ile karakterize edilir ve obez bireylerde daha yaygındır (87,88). Patogenezinde negatif enerji dengesi, aşırı periferik lipolizi teşvik eden hormonal değişikliklerin indüklenmesi (örn., hipoinsülinemi, yüksek glukagon: insülin oranları) ve karaciğere yüksek seviyelerde endojen lipidlerin verilmesinin yer aldığı düşünülmektedir (87,89). HL'li kediler, tek başına anoreksiya veya obezite olan kedilerin aksine, kontrol kedilerine göre 3 kat serum NEFA artışına sahiptir (57,77,90).

Karaciğere iletilen NEFA'lar, beta-oksidasyon için mitokondriye taşınma yoluyla veya yeniden esterleşme ve sitozolik damlacıklarda depolama yoluyla atılabilir (91). Depolanan trigliseridin bir kısmı daha sonra VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) olarak salgılanır (92). HL'li kedilerde hem beta oksidasyonu hem de VLDL sekresyonu artmış gibi görünse de trigliserit birikimini önlemeye yeterli bir oranda olmadığı gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar bunun hepatositteki trigliserid havuzlarının bölümlenmesinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir: vakuollerdeki trigliserit VLDL salgılanmasına yöneliktir ve hem beta-oksidasyon hem de VLDL salgılama oranları sınırlıyken, trigliserit depolama kapasitesi değildir. Bu nedenle, aşırı NEFA iletimi, maksimum beta-oksidasyon ve VLDL sekresyonuna rağmen devam eden aşırı trigliserit depolamasını teşvik edebilir (93). Obez kedilerde, önceden var olan karaciğer lipid birikiminin varlığı, yağsız dokuların dolaşımdaki NEFA'lara daha fazla maruz kalmasına neden olmakta bunun sonucu değişen yağ metabolizmasının tümü, anoreksiya veya gıda yoksunluğu meydana geldiğinde HL gelişimine katkıda bulunur (3).

11. Obez Evcil Hayvanlarda “Metabolik Sendrom”

11.1. Köpeklerde Metabolik Sendrom

Obez köpeklerde yapılan bir kilo kaybı çalışması, insan metabolik sendromunun olası bir köpek analogunu tanımlamak için “obezite ile ilişkili metabolik işlev bozukluğu» terimini önermiştir. Bu sendrom 9 puanlık bir ölçekte 7 veya daha yüksek bir vücut kondisyon skoru, 200 mg/dL'den büyük trigliserit seviyesi, 300 mg/dL'den yüksek kolesterol, sistolik kan basıncı >160 mm Hg ve açlık kan şekerinin 100 mg/dL'den fazla olması ya da önceden teşhis edilmiş tip 2 DM kriterlerinden herhangi ikisine sahip olmasıyla ortaya çıkar (16). Yapılan bir çalışmada, obez 35 köpekten 7'si kilo vermeden önce kriterleri sağlamaktaydı. Normal aralığın üzerindeki tüm plazma trigliserit ve kolesterol konsantrasyonları kilo kaybıyla normale dönmüş ancak anormal olan diğer parametreler (sistolik kan basıncı, kan şekeri) köpeklerin çoğunda normale dönmediği gözlenmiştir. Kilo kaybı öncesi vücut kompozisyonu analizi, kilo kaybı sonucu, sistolik kan basıncı, plazma trigliseritleri, kolesterol, glikoz veya C-reaktif protein açısından, obezite ile ilişkili metabolik işlev bozukluğu kriterlerine uyan ve uymayan köpekler arasında hiçbir fark gösterilememiştir. Ancak obezite ile ilişkili metabolik disfonksiyona sahip olarak tanımlanan köpeklerin temel insülin seviyesi daha yüksek ve adiponektin konsantrasyonları daha düşük olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, bunların köpeklerde metabolik duruma göre tanımlanmasının

bir miktar yararlı olabileceği ancak bu verilerden çıkarım yapılmadan hiçbir korelasyon yapılamayacağı sonucuna varmışlardır (16).

11.2. Kedilerde Metabolik Sendrom

Açıkçası, obez kediler, insan metabolik sendromunun belirli bileşenlerine (örneğin, insülin direnci, dislipidemi) sahiptir ve aynı zamanda, obez kedilerde insan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile hepatik lipid birikimi veya HL arasında bir bağlantı kurmak cazip gelebilir. Bununla birlikte, insan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, hepatositlerde aşırı trigliserid kaynağı olan dolaşımdaki yüksek NEFA'ları içermesi açısından kedi HL'sine benzer olsa da genellikle yüksek kalan insülin seviyeleri ile anoreksiyadan ziyade aşırı beslenme bağlamında gelişen kedi sendromundan farklıdır. Ek olarak, karaciğer lipid birikimi olan obez kedilerde yok gibi görünen önemli bir nekroinflamatuvar bileşene sahiptir (94). Yüksek karaciğer lipidine sahip obez kedilerde hepatik inflamasyonun olmaması, bu türde obeziteye karşı sistemik bir inflamatuvar yanıtın belirgin genel eksikliği ile ilişkili olabilir. Kediler, ek olarak, metabolik sendromu ve merkezi adipozitesi olan insanların aksine veya obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalığa sahip insanların aksine, subkutan yağ yerine visseral yağ birikimine eğilimli görünmüyorlar (Örneğin, ateroskleroz). Köpeklerde olduğu gibi, kediler için de obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonlar açısından en fazla risk altında olanları tahmin edebilecek bir sınıflandırma sistemi henüz geliştirilmemiştir (3).

12. Sonuç

Adipoz doku normal sınırlarda kaldığı sürece, metabolizmada endokrin ve yağ depolaması gibi işlevleriyle gerekli bir doku olsa da fazla miktarda arttığı durumlarda vücut için ciddi derecede olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir. Obezite özellikle diabetes mellitus ve hepatik lipidoz gibi hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır. Bu yüzden obezite tüm türlerde olduğu gibi kedi ve köpeklerde de önüne geçilmesi gereken bir durumdur.

Kaynaklar

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778): 635-643.
2. Kershaw, EE, Flier SJ. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6): 2548-2556.

3. Clark, M., & Hoenig, M. Metabolic effects of obesity and its interaction with endocrine diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(5): 797-815.
4. Guyton AC, Hall JE. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. In: Guyton AC, Hall JE, (Eds), *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000:884–98.
5. Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O’Rahilly S, Savage, DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol.* 2010;207(3): 245-255.
6. Yamauchi T, Kamon J, Waki ve ark. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7(8), 941-946.
7. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1), 1-16.
8. Yanagisawa RT, Lam DW, LeRoith D. Metabolic syndrome case. In: Davies TF. (Ed), *A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology*. New York: Springer, 2015:409-416.
9. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94(2), 206-218.
10. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K ve ark. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007;56(4), 901-911.
11. Yin X, Lanza IR, Swain JM, Sarr MG, Nair KS, Jensen MD. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2), E209-E216.
12. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ ve ark. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition?. *Diabetes.* 2011;60(1), 47-55.
13. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Insulin resistance. In: Arias IM, Wolkoff A, Boyer J, ve ark. (Eds) *The liver: biology and pathobiology*. 5th ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2009:472–83.
14. Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5), 345.
15. Jahanosouz C. Adipocyte dysfunction, inflammation, and insulin resistance in obesity. In: Kurian M, Wolfe BM, Ikramuddin S. (Eds), *Metabolic syndrome and diabetes*. New York: Springer Science and Business Media; 2016:61–80.

16. Tvarijonavičiute A, Ceron JJ, Holden SL ve ark. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Vet Res.* 2012;8(1), 1-8.

17. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865), 799-806.

18. Conte C, Fabbrini E, Kars M, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Multiorgan insulin sensitivity in lean and obese subjects. *Diabetes care.* 2012;35(6), 1316-1321.

19. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, ve ark. (Eds), *Williams textbook of endocrinology.* 10th ed. Pennsylvania: Elsevier Science; 2003;1427-84.

20. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK ve ark. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42(11), 1663-1672.

21. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC. Fatty acid turnover, substrate oxidation, and heat production in lean and obese cats during the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Domest Anim Endocrinol.* 2007;32(4), 329-338.

22. Hoenig M, Hal, G, Ferguson D, Jordan K, Henson M, Johnson K, O'Brien T. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *Am J Pathol.* 2000;157(6), 2143-2150.

23. Hoenig M, Pach N, Thomaseth K, Le A, Schaeffer D, Ferguson, DC. Cats differ from other species in their cytokine and antioxidant enzyme response when developing obesity. *Obesity.* 2013;21(9), E407-E414.

24. Brennan CL, Hoenig M, Ferguson DC. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domest Anim Endocrinol.* 2004;26(4), 291-301.

25. Mattheeuws D, Rottiers R, Kaneko JJ, Vermeulen A. Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. *Am J Vet Res.* 1984;45(1), 98-103.

26. Bailhache E, Nguyen P, Krempf M, Siliart B, Magot T, Ouguerram K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism.* 2003;52(5), 559-564.

27. Hoenig M, Jordan ET, Glushka J ve ark. Effect of macronutrients, age, and obesity on 6-and 24-h postprandial glucose metabolism in cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(6), R1798-R1807.

28. Saisho Y, Butler AE, Manesso E, Elashoff D, Rizza RA, Butler PC. β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. *Diabetes care.* 2013;36(1), 111-117.

29. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001;50(suppl_1), S154.

30. Ader M, Stefanovski D, Kim SP ve ark. Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog. *Obesity*, 2014;22(5), 1238-1245.

31. Hoenig M, Pach N, Thomaseth K, DeVries F, Ferguson DC. Evaluation of long-term glucose homeostasis in lean and obese cats by use of continuous glucose monitoring. *Am J Vet Res*. 2012;73(7), 1100-1106.

32. German AJ, Hervera M, Hunter L, Holden SL, Morris PJ, Biourge V ve ark. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest Anim Endocrinol*. 2009;37(4), 214-226.

33. Kley S, Caffall Z, Tittle E, Ferguson DC, Hoenig M. Development of a feline proinsulin immunoradiometric assay and a feline proinsulin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): A novel application to examine beta cell function in cats. *Domest Anim Endocrinol*. 2008;34(3), 311-318.

34. Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, Atkins CE. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc*. 1990;197(11), 1504-1508.

35. Scarlett JM, Donoghue S. Associations between body condition and disease in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212(11), 1725-1731.

36. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7), 1802-1812.

37. Henson MS, Hegstad-Davies RL, Wang Q, Hardy RM, Armstrong PJ, Jordan K ve ark. Evaluation of plasma islet amyloid polypeptide and serum glucose and insulin concentrations in nondiabetic cats classified by body condition score and in cats with naturally occurring diabetes mellitus. *Am J Vet Res*. 2011;72(8), 1052-1058.

38. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature*. 1994;368(6473), 756-760.

39. O'Brien TD. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;197(1-2), 213-219.

40. O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH, Fletcher TF. Immunohistochemical morphometry of pancreatic endocrine cells in diabetic, normoglycaemic glucose-intolerant and normal cats. *J Comp Pathol*. 1986;96(4), 357-369.

41. Yano BL, Hayden DW, Johnson KH. Feline insular amyloid: incidence in adult cats with no clinicopathologic evidence of overt diabetes mellitus. *Vet Pathol.* 1981;18(3), 310-315.

42. Henson MS, O'Brien TD. Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR journal.* 2006;47(3), 234-242.

43. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6), 787-794.

44. Hoenig M, Dawe DL. A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol.* 1992;32(3-4), 195-203.

45. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2), 129-139.

46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505), 425-432

47. Wakshlag JJ, Struble AM, Levine CB, Bushey JJ, Laflamme DP, Long GM. The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *Br J Nutr.* 2011;106(S1), S11-S14.

48. Arch JRS, Hislop D, Wang SJY, Speakman JR. Some mathematical and technical issues in the measurement and interpretation of open-circuit indirect calorimetry in small animals. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(9), 1322-1331.

49. Tschöp MH, Speakman JR, Arch JR ve ark. A guide to analysis of mouse energy metabolism. *Nat Methods.* 2012;9(1), 57-63.

50. German AJ, Holden SL, Mather NJ, Morris PJ, Biourge V. Low-maintenance energy requirements of obese dogs after weight loss. *Br J Nutr.* 2011;106(S1), S93-S96.

51. Villaverde C, Ramsey JJ, Green AS, Asami DK, Yoo S, Fascetti AJ. Energy restriction results in a mass-adjusted decrease in energy expenditure in cats that is maintained after weight regain. *J Nutr.* 2008;138(5), 856-860.

52. Favre GA, Esnault VL, Van Obberghen E. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(6), E435-E449.

53. Ylli D, Sidhu S, Parikh T, Burman KD. Endocrine Changes in Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, ve ark., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

54. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2), 165-171.

55. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity—interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2), 172-179.

56. Gayet C, Bailhache E, Dumon H, Martin L, Siliart B, Nguyen P. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2004;88(3-4), 157-165.

57. Jordan E, Kley S, Le NA, Waldron M, Hoenig M. Dyslipidemia in obese cats. *Domest Anim Endocrinol.* 2008;35(3), 290-299.

58. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res.* 2005;36(3), 232-240.

59. Sørensen LP, Søndergaard E, Nellesmann B, Christiansen JS, Gormsen LC, Nielsen S. Increased VLDL-triglyceride secretion precedes impaired control of endogenous glucose production in obese, normoglycemic men. *Diabetes.* 2011;60(9), 2257-2264.

60. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5), 635-645.

61. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5), 1111-1119.

62. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(1), 29-35.

63. Hoenig M, McGoldrick JB, DeBeer M, Demacker PNM, Ferguson DC. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor α in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol.* 2006;30(4), 333-344.

64. Jeusette IC, Lhoest ET, Istasse LP, Diez MO (2005). Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 66(1), 81-86.

65. Frank L, Mann S, Levine CB, Cummings BP, Wakshlag JJ. Increasing body condition score is positively associated interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in Labrador retrievers. *Vet Immunol Immunopathol.* 2015;167(3-4), 104-109.

66. Bastien BC, Patil A, Satyaraj E. The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. *Vet Immunol Immunopathol.* 2015;163(3-4), 174-182.

67. Webb GA, Schilf W. Nuclear magnetic resonance. In: Webb GA, Aliev AE, (Eds), Royal society of chemistry; 2003.

68. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995;96(1), 88-98.

69. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance—causative or correlative?. *British Journal of Nutrition.* 2000;83(S1), S71-S77.

70. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2), 191-200.

71. Silveira LS, Monteiro PA, Antunes BDMM, Seraphim PM, Fernandes RA, Christofaro DGD, Júnior IF. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatr.* 2013;13(1), 1-6.

72. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes.* 2003;52(10), 2453-2460.

73. Baldisserotto M, Damiani D, Cominato L ve ark. Subcutaneous fat: A better marker than visceral fat for insulin resistance in obese adolescents. *E-SPEN J.* 2013;8(6), e251-e255.

74. Biourge V, Nelson RW, Feldman EC, Willits NH, Morris JG, Rogers QR. Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2), 86-91.

75. Adolphe JL, Silver TI, Childs H, Drew MD, Weber LP. Short-term obesity results in detrimental metabolic and cardiovascular changes that may not be reversed with weight loss in an obese dog model. *Br J Nutr.* 2014;112(4), 647-656.

76. Hulver MW, Dohm GL. The molecular mechanism linking muscle fat accumulation to insulin resistance. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(2), 375-380.

77. Wilkins C, Long RC, Waldron M, Ferguson DC, Hoening M. Assessment of the influence of fatty acids on indices of insulin sensitivity and myocellular lipid content by use of magnetic resonance spectroscopy in cats. *Am J Vet Res.* 2004;65(8), 1090-1099.

78. Virkamäki A, Korshennikova E, Seppälä-Lindroos ve ark. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes.* 2001;50(10), 2337-2343.

79. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Caprio S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by 1H nuclear magnetic

resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes*. 2002;51(4), 1022-1027.

80. Thompson AL, Lim-Fraser MYC, Kraegen EW, Cooney GJ. Effects of individual fatty acids on glucose uptake and glycogen synthesis in soleus muscle in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(3), E577-E584.

81. Clark MH, Larsen R, Lu W, Hoenig M. Investigation of ¹H MRS for quantification of hepatic triglyceride in lean and obese cats. *Res Vet Sci*. 2013;95(2), 678-680.

82. Hijona E, Hijona L, Arenas JI, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:837419.

83. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2), 679-689.

84. Hoenig M, Ferguson DC. Effect of darglitazone on glucose clearance and lipid metabolism in obese cats. *Am J Vet Res*. 2003;64(11), 1409-1413.

85. Yki-Järvinen, H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11), 1106-1118.

86. Clark M, Thomaseth K, Dirikolu L, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of pioglitazone on insulin sensitivity and serum lipids in obese cats. *J Vet Intern Med*. 2014;28(1), 166-174.

87. Armstrong PJ, Blanchard G. Hepatic lipidosis in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39(3), 599-616.

88. Center SA, Crawford MA, Guida L, Erb HN, King J. A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis: 1975–1990. *J Vet Intern Med*. 1993;7(6), 349-359.

89. Hall JA, Barstad LA, Connor WE. Lipid composition of hepatic and adipose tissues from normal cats and from cats with idiopathic hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med*. 1997;11(4), 238-242.

90. Brown B, Mauldin GE, Armstrong J, Moroff SD, Mauldin GN (2000). Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med*. 2000;14(1), 20-26.

91. McGarry JD, Foster DW. Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production. *Annu Rev Biochem*. 1980;49(1), 395–420.

92. Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(1), 59-64.

93. Pазak HE, Bartges JW, Cornelius LC, Scott MA, Gross K, Huber TL. Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipidosis patients. *J Nutr.* 1998;128(12), 2747S-2750S.

94. Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(3), 188–195.

BÖLÜM V

İSHALLİ BUZAĞILARDA AKUT RENAL HASARIN TANISINDA RENAL BİYOBELİRTEÇLERİN ÖNEMİ

The Importance of Renal Biomarkers in the Diagnosis of Acute Renal Damage in Calves with Diarrhea

Akın KIRBAŞ

(Doç. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
E-mail: akirbas@atauni.edu.tr,
ORCID: 0000-0001-9159-3240

1. Giriş

Buzağı hastalıkları, sığırcılık endüstrisindeki ekonomik kayıpların en önemli nedenidir. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından biri olan neonatal buzağı ishalleri, genellikle doğumdan sonraki ilk 3-4 haftalık sürede görülmekte olup yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Sığırcılık endüstrisi, sürü yönetimi, hayvancılık tesisleri, bakım-besleme ve biyomedikal kullanımı ile büyük gelişmeler sağlamış olsa da neonatal buzağı ishallerinin farklı etiyolojilere sahip olması nedeniyle hem dünya genelinde hem de ülkemizde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.(1-3)

2. Buzağı İshallerinde Etiyoloji ve Patofizyoloji

Neonatal buzağı ishalleri farklı etiyolojilere sahip olmakla birlikte saha ve laboratuvar araştırmaları buzağı ishallerinin oluşumunda tek bir nedenin rol oynamadığını ve etiyolojinin genellikle kompleks olduğunu vurgulamaktadır. Buzağı ishalleri, enfektif ve enfektif olmayan nedenlerden ileri gelmektedir. (1, 2) Enteropatojenik bakteriler, virüsler, çevresel faktörler,

hayvanın immünolojik ve genetik yapısı, beslenme durumu, doğum ağırlığı, buzağı kulübelerinin yapısı, anne hayvanın immun ve sağlık durumu ishalin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Enfektif kökenli buzağı ishalleri, *E.coli*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium perfringens tip C*, *rota virus*, *coronavirus*, *parvovirus*, *astrovirus*, *calicivirus*, *bredavirus*, *Cryptosporidium*, *Coccidia*, *Giardia* ve *Neoscaris vitulorum* gibi bakteriyel, viral ve paraziter etkenler tarafından oluşturulmaktadır. Neonatal buzağılarda ishalin en yaygın nedenleri olarak, *E.coli (ETEC)*, *rotavirus*, *coronavirus*, *Cryptosporidium* ve *Salmonella spp.*'lerin sorumlu olduğu belirtilmektedir. (1-3) Enfeksiyöz etkenlere ilaveten nutrisyonel faktörler, bakım şartları ve immunité gibi çevresel faktörler hastalığın etiyolojisinde rol oynamaktadır. (2) Neonatal buzağılarda, toplam vücut su içeriği vücut ağırlığının %75'ine eşit olmakla birlikte ekstraselüler sıvı miktarı vücut ağırlığının %45'inden meydana gelir. (4-6) Buzağılardaki ishal olgularında önemli üç patofizyolojik süreç mevcuttur. Bunlar sırasıyla, bağırsak içeriğinin ozmolaritesinin artması ve bağırsakta meydana gelen peristaltik artışı (hipermotilite), gastrointestinal sistemde oluşan hipersekresyon, bağırsak içeriğinin geri emilimini engellemesine bağlı olarak tamponlama mekanizması sonucu lümende sıvı birikimi ve bağırsak mukozasında oluşan morfolojik değişiklikler (*rotacoronavirus* ve *cryptosporidium* v.b.) sonucu mukozanın enzimatik aktivitesi azalmasına bağlı olarak maldigesyon, malabsorbsiyon ve malrezorbsiyon oluşmudur. (7) İshalli buzağılarda gelişen bu patofizyolojik süreçler sonucunda çeşitli metabolik durumlar meydana gelmektedir. İshalin şiddeti ve süresine bağlı olarak hafiften-şiddetli dereceye kadar değişen farklı derecelerde dehidrasyon oluşmaktadır. İshalle bağlı olarak gelişen dehidrasyon sonucu hemokonsantrasyon şekillenmekte, devamında plazma hacminde azalma, dokuların yetersiz perfüzyonu ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelmektedir. Arteriyel basıncın azalmasına bağlı olarak kardiyak problemler ve yetersiz perfüzyona paralel böbrek fonksiyonlarında azalma ve yetersiz renal perfüzyon sonucu kanda azotemi şekillenir. Ayrıca, dehidrasyon sonucu hipovolemik şok, azotemi, ekstraselüler sıvıdan HCO_3 ve Cl , Na ve K gibi elektrolitlerin kaybı gibi bazı fizyolojik ve metabolik bozukluklar meydana gelmektedir. (8) Kan üre nitrojeni (BUN) ve inorganik fosforun önemli düzeyde yükselmesi böbrek yetmezliğini gösterebilir. (9, 10) Kalbin kontraksiyon gücünün azalması, pulmoner hipertansiyon ve vasküler direncin artması sonucu oluşan hipovolemi nedeniyle dokulara yeterli oranda kan ve oksijen taşınamaz. Anaerobik bakteriler oksijensiz ortamda aşırı laktat üretir ve devamında metabolik asidozis meydana gelir. (11) Akut ishaller şiddetli sıvı

kaybı, dehidrasyon ve hipovolemiye yol açarak kalp debisini etkilemektedir. Devamında böbrek gibi hayati organlarda perfüzyon eksikliği meydana gelmektedir. Böbrek tubül hücreleri enerji yönünden aktif hücreler olduğundan yeterli kanlanma oluşmazsa proksimal tubül epitellerinde hasar oluşur ve erken dönemde akut işemik tubuler nekroz (ATN) meydana gelmektedir. İshalli buzağılarda dışkı ile birlikte önemli ölçüde sıvı kaybı görülmekte ve sonucunda renal perfüzyon hızı azalmakla birlikte renal fonksiyonlar olumsuz etkilenmektedir. Renal fonksiyondaki olumsuz değişikliklerin nedeni; oluşan dehidrasyon sonucunda kan basıncının düşmesi ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasıdır. Renal fonksiyonlardaki bozulmalar sonucunda da serum üre ve Cr düzeylerinde yükselme görülmektedir. (12-15)

3. Akut Böbrek Hasarının Patofizyolojisi

Akut böbrek hasarı (ABH), GFH’de hızlı azalma ile birlikte üre-Cr gibi nitrojen artık ürünlerinin birikimi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin bozulması ile karakterize klinik sendrom olarak ifade edilmesinin yanı sıra ABH, böbreklerin eksretuar, metabolik ve endokrin görevlerini yerine getirmedeki yetersizliği ile karakterize, ani başlangıçlı renal parankim hasarı ile ilişkili bir hastalık spektrumu olarak belirtilmektedir. ABH etiyojisine göre, prerenal, intrarenal ve postrenal olarak sınıflandırılmaktadır. ABH’nın derecesini belirlemek için çeşitli evreleme şemaları önerilmiştir. Bunlar içerisinde IRIS (International Renal Interest Society) sınıflandırılması üzerine konsensüs sağlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre ABH, serum Cr konsantrasyonu ve idrar üretimi kriterleri göz önüne alınarak beş evreye ayrılmaktadır. (16, 17) Prerenal yetmezlikte böbreklere yeterince kan gelemez ve kan filtre edilemez. Prerenal yetmezlik hipoperfüzyona karşı oluşan fonksiyonel bir yanıt olmakla birlikte kan hacminde azalma (hipovolemi), kalp debisinde azalma (kardiyak problemler, kalp yetmezliği), sistemik vazodilatasyon (nörojenik, sepsis) gibi hemodinamik bozukluklar sonucu oluşmaktadır. Böbrekler normalde kalp debisinin %25’ni alır, kan hacmi ya da kalp debisi azaldığı zaman böbrek kan akımı da azalmaktadır. Bu durumda prerenal ABH oluşur ve böbrek parankimin de hasar yoktur. Böbrek kan akımı sağlanır ve glomerüler filtrasyon basıncı düzeltilirse hızla iyileşme sağlanır. Ancak hipoperfüzyon şiddetli olur veya uzun sürerse iskemik parenkim hasarı ve intrarenal azotemi gelişir. Prerenal azotemi tedavisi gecikirse uzamış ve şiddetli iskemi, ATN’ye yol açar. (18, 19) Böbrek hastalıklarının erken tanısı, böbrek yetmezliği başlamadan önlem alınmasını sağlayarak etkin tedavi uygulamalarının yapılabilmesine imkân sağlamaktadır. Bu yüzden, biyobelirteçler böbrek hastalıklarının erken tanısında

yararlı parametreler olarak değerlendirilmektedir. (20) Üre ve Cr, böbrek fonksiyonunun duyarsız belirteçleridir ve akut vakaları kronikten ayırt etmede yetersiz kalmaktadırlar. (21) Böbrek replasman tedavisindeki ilerlemelere rağmen insan ve hayvanlarda ABH, hâlâ ölümün önemli sebeplerinden biridir. (22) Bundan dolayı, böbrek biyobelirteçleri böbrek hasarının erken ve hassas göstergeleri olabilir. (23) Son yıllarda böbrek hastalıklarının tanısında kullanılacak böbrek biyobelirteçleri ile ilgili insanlarda ve hayvan modellerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. (24) Beşerî hekimlikte ABH'nin erken tanısında kullanılan çok sayıda böbrek biyobelirteci belirlenmiştir. Bu belirteçler, glomerüler hasarı ve tubüler hasarı ortaya koyan belirteçler olarak sınıflandırılmıştır. Bu belirteçler arasında Cystatin-C (Cyst-C), Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), Simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve Clusterin (Clu) dikkati çeken biyobelirteçlerdendir. (25-27) Son yıllarda kedi ve köpeklerde özellikle NGAL, SDMA, Cyst-C ve Clu'in ABH'nin tanısında etkinliği üzerine yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. (28) Dolayısıyla neonatal buzağılarda böbrek hasarının tanısında bu biyobelirteçlerin kullanılabilirlikleri ve performanslarının ortaya konulması önem arz etmektedir. Bu biyobelirteçleri detaylı bir şekilde inceleyecek olursak aşağıdaki gibi özetlenebilir.

4. Renal Biyobelirteçler

4.1. Kreatinin (Cr)

ABH'nin tanısında Cr sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu belirtecin avantajları olduğu kadar dezavantajları da bulunmaktadır. Serum Cr konsantrasyonunun ölçümünün kolay ve ucuz olması ve serum Cr konsantrasyonu GFH'yi yansıttığı için böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. (29) Kaslarda Cr metabolizması ürünü olan Cr oluşumu ve salınımı göreceli olarak sabittir ve mevcut kas kütlesi ile orantılıdır. (18) Akut ve kronik böbrek yetmezliklerinin tanısı için kullanılan başlıca temel parametreler arasında serum Cr ve kan BUN konsantrasyonları ve idrar özgül ağırlığı önem arz eder. (30-32) Serum Cr ölçümü yaş, cinsiyet ve kas kütlesi gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı erken dönemde serum Cr konsantrasyonlarının belirgin düzeyde değişmediği belirtilmektedir. (33) Serum Cr düzeyi sığırlarda 1,5 mg/dl'ye kadar normal kabul edilir. Böbreklerde %75 fonksiyon kaybı meydana geldiğinde konsantrasyonu artar ve beslenme ile alınan protein miktarından daha az etkilenmektedir. (17, 34)

4.2. Üre/Kan Üre Azotu (BUN)

Aminoasitlerden üretilen amonyak, karaciğerde ornitin döngüsü ile üreye dönüştürülmektedir. Üre glomerüllerden serbestçe filtrelenerek, tübüllerde reabsorbisyona uğramaktadır. Bu reabsorbsiyon derecesi hipovolemi ve dehidrasyon durumunda tübüler hızın azalmasına bağlı olarak artmaktadır. Önemli bir biyobelirteç olan üre veya BUN, böbrek fonksiyonlarının %75'i kaybedilmedikçe yükselmemektedir. (17) Sığırlarda ürenin referans düzeyleri 12-15 mg/dl olarak bildirilmektedir. (34) Üre'nin üretim ve atılımının sabit olmaması ve çeşitli faktörlerden etkilenmesinden dolayı GFH'nin değerlendirilmesinde güven arz eden bir biyobelirteç değildir. (17)

4.3. Sistatin C (Cyst-C)

Cyst-C akut ve kronik böbrek yetmezliklerinin erken tanısında kullanılabilen yeni bir biyobelirteçtir. Cyst-C plazma proteinlerine bağlı olmamakla birlikte glomeruluslarda serbestçe filtre edilerek %99'u proksimal tübüllerde endositoz ile geri emilir ve katabolize edilir. Beşerî hekimlikte GFH'nin değerlendirilmesinde Cyst-C, Cr'den daha üstün bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. (17, 35) Cyst-C'nin serum konsantrasyonu cinsiyet, yaş veya kas kütesinden etkilenmemektedir. (36) Cr ile karşılaştırıldığında Cyst-C'nin daha kısa (1,5 saat) yarı ömrü, daha hızlı artışa ve stabil duruma daha erken erişimi gerçekleşmektedir. Cyst-C ekstraselüler sıvıda dağılırken serum Cr vücudun toplam sıvısına üç kattan daha büyük bir miktarda dağılır. Bu nedenle Cr'nin yarı ömrü 3 kat olabilir ve stabil duruma ulaşma süresi daha uzun olmakta ve dolayısıyla serum Cr konsantrasyonunun daha yavaş yükseleceğini göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı, Cyst-C GFH'deki hem akut hem de kronik değişiklikleri tespit etmede yararlı bir belirteç olarak bildirilmektedir. (37) Üretildikten sonra Cyst-C sirkülasyona serbest bırakılarak düşük moleküler ağırlığına ve pozitif yüküne bağlı olarak glomerüller tarafından serbestçe süzülür ve proksimal tübüler hücreler tarafından yeniden emilerek katabolize edilir ve kalan kısım idrarla elimine edilir. (38) Cyst-C'nin ölçümü için örnek alma saatinin sonuçları etkilemediği belirtilmektedir. (33) Bununla birlikte, Cyst-C'deki değişikliklerin tanı ve prognozda Cr'ye göre daha üstün olup olmadığı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. (37) Bunun yanı sıra Cyst-C'nin erken böbrek hasarının tespitinde daha iyi bir tarama testi olabileceği de belirtilmektedir. (39) İshalli buzağılarda yürütülen bir tez çalışmasında serum Cyst-C düzeyinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu ve bu durumun ishale bağlı azalan sıvı volümü ve elektrolit kaybı neticesinde oluşan

metabolik asidozun tamponlanmasına, glomerüler filtrasyonun azalmasına ve glomerüllerin tahrip olmasına bağlı ortaya çıkmış olabileceği belirtilmiştir. (40) Öte yandan yapılan başka bir tez çalışmasında, serum Cyst-C düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiş ve buzağular için bu belirtecin spesifik olmadığı belirtilmiştir. (41) Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağularda yapılan bir çalışmada, serum Cyst-C konsantrasyonunun yükseldiği ve hipoksiye bağlı olarak gelişen ABH'nın tanısında Cyst-C'nin faydalı biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. (42) Bununla birlikte tropikal tayleriyozisli sığırlarda yapılan bir çalışmada ise, hasta grubunun idrar Cyst-C konsantrasyonunun serum Cyst-C konsantrasyonundan bağımsız olarak yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durumun glomerular fonksiyonların etkilenmediği tubuler hasar kaynaklı bir durum olduğu düşünülmüştür. (43) Bu çalışmalara rağmen ishalleri buzağularda ABH'nın tespitinde Cyst-C'nin performansının değerlendirilmesi için detaylı ve daha geniş popülasyonlu çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

4.4. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Veteriner hekimlikte, NGAL bugüne kadar en çok çalışılan biyobelirteçtir. (44) Başlangıçta nötrofillerin granüllerinde keşfedilen 25 kDa'lık bir proteindir ve bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak salınır. (45) Antibakteriyel işlevi henüz net değildir ancak sideroforları bağlama ve demiri tutma yeteneğinden dolayı bakteriyostatik etki göstermektedir. (46) Ayrıca NGAL böbrek, trakea, akciğer, mide ve kolon gibi çeşitli organlarda da bulunmaktadır. (47) Köpeklerde böbrek hasarının bir belirteci olarak NGAL'i değerlendiren prospektif bir çalışmada, idrar NGAL/Cr oranı (UNCR), diğer idrar yolu hastalıklarına (KBH ve USI) kıyasla ABH'lı köpeklerde daha yüksek olarak gözlenmiştir. (48) Bununla birlikte, azotemik olmayan ABH'lı köpeklerin UNCR'sinin önemli ölçüde yüksek olduğu ve UNCR'nin sCr'den önce arttığı ve hastalığın erken belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (26) Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan gentamisin kaynaklı ABH'de, ilk 16 gün boyunca sCr konsantrasyonunun değişmediği ancak UNCR'nin yedinci günden itibaren arttığı ve bu artışın sCr'deki artıştan yaklaşık 7 gün önce meydana geldiği belirtilmiştir. (49) Anestezi altındaki Greyhound ırkı köpeklerde hipotansiyon ve reperfüzyon hasarına yol açan deneysel olarak indüklenen kanama sırasında NGAL düzeylerinde artış bildirilmiş ve bunun da iskemik hasarın hassas bir belirteci olduğu belirtilmiştir. (50) Böbrek hasarının çok duyarlı ve erken bir belirteci olmasına rağmen, NGAL'in özgüllüğü şüphelidir; çünkü nötrofillerin yanı sıra birçok dokudan da salınması nedeni ile inflamasyon ve nötrofil

stimülasyonunun eşlik ettiği diğer hastalık süreçleri (sepsis, alt üriner sistem yolu hastalıkları) sırasında artabilir. İnsanlarda, septik olmayan ABH hastalarına kıyasla septik ABH hastalarında serum NGAL konsantrasyonlarının %80'e kadar daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (45) Laparotomi uygulanan, ABH belirtisi olmayan 15 septik köpek üzerinde yapılan çalışmada, intervertebral disk operasyonu geçiren kontrol grubuyla karşılaştırıldığında idrar ve serum NGAL konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir ve bu da NGAL'in özgüllüğüne ilişkin soruları gündeme getirmiştir. (51) Bununla birlikte insanlarda NGAL farklı yaş grupları ve cinsiyetler arasında oldukça değişken bulunmuştur ve serum konsantrasyonunun, eşlik eden KBH, sistemik inflamasyon, anemi, hipoksi, egzama, kolitis ve bazı tümör maligniteleri gibi diğer inflamatuvar durumlardan etkilendiği bildirilmiştir. (46) Atlarda yapılan bir çalışmada, ABH'lı atlarda serum ve idrar NGAL düzeylerinin sağlıklı atlara göre yüksek olduğu belirlenmiş ve atlarda ABH'nin belirlenmesinde NGAL'in böbrek hasar biyobelirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (52) Bunun yanında ishalleri buzağılarda yürütülen tez çalışmasında, hasta grubun serum NGAL konsantrasyonunun sağlıklı gruptan yüksek olduğu belirlenmiş ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı ve buzağılarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde spesifik bir biyobelirteç olarak görülemeyeceği belirtilmiştir. (41) Respiratorik distress sendromlu prematüre buzağılarda yapılan bir çalışmada, serum NGAL konsantrasyonunun yükseldiği ve hipoksiye bağlı olarak gelişen ABH'nin tanısında NGAL'in faydalı bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. (42) Öte yandan, tropikal tayleriyozisli sığırlarda yapılan bir çalışmada serum NGAL konsantrasyonundan bağımsız olarak idrar NGAL konsantrasyonunun yükseldiği, bunun da sublinik böbrek hasarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. (43) Bununla birlikte ruminantlarda ve akut ishalleri buzağılarda yeterli sayıda araştırmanın olmayışı, bu belirtecin daha detaylı şekilde çalışılması gerektiğini göstermektedir.

4.5. Simetrik Dimetil Arjinin (SDMA)

SDMA, arginin amino asidinin metillenmiş bir formudur. (53) SDMA öncelikle böbrekler yoluyla renal filtrasyon uğrar ve atılım yoluyla elimine edilir. SDMA, GFH'nin potansiyel bir endojen belirteci olarak değerlendirilmektedir ve insanlarda SDMA'nın GFH ile yakından ilişkili olduğu (54, 55) ve sCr'ye kıyasla böbrek fonksiyonunun daha duyarlı ve spesifik bir belirteci olduğu ortaya konmuştur. (56, 57) Veteriner hekimlikte, böbrek fonksiyon bozukluğunun erken bir belirteci olarak SDMA'nın kullanımına ilişkin veriler giderek artmaktadır ve Cr gibi SDMA da bir filtrasyon belirtecidir. SDMA'nın kas kütlelerinden etkilenmemesi ve referans aralığının köpek ırkları arasında daha tekdüze olması

en önemli avantajlarıdır. (58-60) Kedilerde yapılan bir çalışmada, kas kütlesi, Cr ve SDMA konsantrasyonları arasındaki korelasyon incelenmiş GFH ve vücut kütle kompozisyonu çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak değerlendirilmiş ve hem kas kütlelerinin hem de GFH'nin yaşla birlikte azaldığı, ancak Cr'nin de azaldığı dolayısıyla sCr'nin kas külesinden etkilendiği ve bu spesifik popülasyonda böbrek fonksiyonunu doğru şekilde yansıtmadığı belirtilmiştir. Öte yandan SDMA konsantrasyonunun yaşla birlikte artması, kas külesindeki değişikliklerden etkilenmediği ve dolayısıyla böbrek fonksiyonu için daha iyi bir belirteç olarak kullanılabilmesi ortaya konulmuştur. (58) Bununla birlikte köpeklerde yapılan paralel prospektif bir çalışmada, kas kütlesi, Cr ve SDMA konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar 6 ay boyunca incelenmiş, yaş ve kas kütlesi, Cr ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterirken SDMA'nın korelasyon göstermediği ve sCr konsantrasyonunun kas külesinden etkilendiğini, SDMA konsantrasyonunun ise etkilenmediğini göstermiştir. (60) Kedilerde yapılan başka bir çalışmada, böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak SDMA kullanıldığında sCr'ye kıyasla kedilerde KBH'nin daha erken tespit edildiği bildirilmiştir ve artan SDMA konsantrasyonu, sCr kullanılarak KBH tanısından ortalama 17 ay öncesine kadar GFH'de ortalama %40'lık bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. (59) X'e bağlı kalıtsal nefropatili (XLHN) köpeklerde, böbrek fonksiyonunun erken tanımlanması açısından SDMA'nın sCr'den üstün olduğu belirtilmiştir. (61) SDMA son yıllarda, veteriner hekimlikte rutin kullanım için uygulanabilir hale gelmiştir ve IRIS'e göre SDMA köpek ve kedilerde böbrek fonksiyonu için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. (26) Atlarda yapılan çalışmalarda, ABH'nin tanısında SDMA'nın kullanılabilmesi ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. (62-65) Bununla birlikte ruminant hekimliğinde SDMA'nın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesindeki ve ABH'yı göstermedeki performansını inceleyen çalışma olmaması ile birlikte çalışılması gereken bir biyobelirteç olarak dikkati çekmektedir.

4.6. Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1)

KIM-1, iskemik veya inflamatuvar hasar durumunda proksimal renal tübüllerin membranında eksprese edilen yaklaşık 90 KDa'lık bir tip-1 transmembran glikoproteinidir. Normal koşullar altında KIM-1, böbreklerde düşük düzeyde eksprese edilir. Bununla birlikte, tübüler epitel hücrelerinde belirgin şekilde yukarı doğru düzenlenir ve hücre dışı bileşenini tübüler lümene bırakır ve tübüler hasardan 24 ila 48 saat sonra idrarda tespit edilebilir. KIM-1'in yüksek konsantrasyonları, başlangıçtaki iskemik hasardan sonraki 12 saat içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca devam eder. KIM-1 proteininin idrar

konsantrasyonlarının, diğer akut veya kronik böbrek yetmezliği formlarıyla karşılaştırıldığında iskemik akut tubuler nekrozlu (ATN) hastalardan alınan numunelerde önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. KIM-1, ABH sırasında belirgin şekilde yukarı regüle edilen bir transmembran glikoproteindir ve idrar konsantrasyonu, insanlarda ABH'nin hassas bir belirteci olarak belirtilmektedir. (66) Kritik hasta veya septik hastalarda idrar KIM-1 konsantrasyonu, ABH'nin erken bir belirteci olarak belirlenmiştir. (67) KIM-1'in Veteriner hekimlikte kullanımına ilişkin bilgi azdır. KIM-1 konsantrasyonlarının gentamisin kaynaklı ABH'li köpeklerde arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın sCr ve BUN konsantrasyonlarında saptanabilir yükselmelerden önce meydana geldiği ifade edilmiştir. (68) KIM-1 böbrek hastalığı olan kedilerde değerlendirilmiş ve KIM-1'in, nefronun spesifik segmentlerinde eksprese edildiği ve ABH riski taşıyan kedilerin idrarında tespit edildiği belirlenmiştir. (69) Bununla birlikte ishali buzağılarda yapılan bir çalışmada, hasta grubun KIM-1 konsantrasyonlarının kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel olarak önemli olduğu ve bu konsantrasyonun renal rezidiv indeks değeri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği ve bunun sonucunda buzağılarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. (41) Ancak buradan da anlaşılacağı üzere, akut ishali buzağılarda KIM-1'in ABH'yı göstermedeki performansı için daha kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

4.7. Clusterin (Clu)

Clusterin birçok dokuda sentezlenen ve çeşitli fizyolojik sıvılarda bulunan 70-80 kDa moleküler ağırlığında çok işlevli bir glikoproteindir. Clu, lipid taşınması, hücre stresinden korunma, hücre toplanması, sperm olgunlaşması, anti-apoptoz, böbrek hasarında hücre fonksiyonunun korunması ve kompleman aktivasyonu dahil olmak üzere çok sayıda işlevi yerine getirir. (70, 71) Artan uClu, sıçanlarda ilaca bağlı proksimal tübüler hasarın güçlü bir göstergesi olarak tanımlanmış ve idrar konsantrasyonlarındaki artışı, böbreklerdeki histolojik anormalliklerden ve sCr'deki artıştan önce olduğu belirtilmiştir. (72) Köpeklerde oluşturulan gentamisin kaynaklı renal toksite de proksimal tübüler hasarın saptanmasında NGAL ile birlikte Clu'nun en duyarlı biyobelirteç olduğu belirlenmiş ve yüksek idrar Clu konsantrasyonunun mRNA gen ekspresyonu ve böbrek lezyonlarının şiddetiyle paralel olduğu ve idrar Clu düzeyinin hassas bir tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. (73) Bunun yanında sığırlarda tropikal tayleriyoze bağlı oluşan ABH'yı göstermedeki performansı incelenmiş, uClu konsantrasyonundan ziyade sClu konsantrasyonunun daha

yüksek olduğu, uNGAL ve uCyst-C konsantrasyonlarıyla negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. (43) Bununla birlikte akut ishaller neonatal buzağılarda Clu'nun ABH'yı ortaya koymadaki performansını inceleyen herhangi bir çalışma olmadığı da dikkati çekmektedir.

4.8. İnterlökin-18 (IL-18)

İnterlökin-18 (IL-18), 18 kDa moleküler ağırlığa sahip interlökin-1 ailesine ait olup, T helper 1 (Th1) yanıtında önemli rol oynayan yeni bir sitokindir. Makrofajlar ve renal tübüler hücreler tarafından üretilir ve malign tümör, otoimmün durumlar, enfeksiyon, reperfüzyon veya iskemi gibi çeşitli renal patolojik süreçlerde aktif rol oynar. Aynı zamanda beyin, kalp ve böbrekte iskemik hasara neden olur. Renal tübüler epitel hücreleri kaspaz-1 ve IL-18'in önemli kaynaklarıdır. Pro-IL-18, iskemik stimülasyondan sonra hızlı bir şekilde eksprese edilebilir ve kaspaz-1 tarafından aktive edilebilir ve daha sonra böbrek hasarı ve iyileşme sürecine dahil olabilir. IL-18'in iskemik ABH'deki önemli rolü ilk olarak hayvan deneylerinde doğrulanmış ve daha sonra IL-18'in insanlarda ABH için de önemli bir biyolojik belirteç olabileceği belirlenmiştir. İlk olarak 2004 yılında, ABH hastalarında prerenal azotemi, idrar yolu enfeksiyonları, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromla karşılaştırıldığında idrar IL-18 konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. IL-18'in sCr'den yaklaşık iki gün daha erken arttığı rapor edilmiştir. ABH'nin şiddeti ve mortalite oranlarıyla yakından ilişkili olan ve ABH'nin erken duyarlı bir belirleyicisidir. ABH hastalarında idrar IL-18'i 4-6 saat içinde artabilir, 12 saatte zirveye ulaşabilir ve 48 saat sonra anlamlı derecede yüksek kalabilir, bu da üriner NGAL ile zamansal bir ilişkiyi ortaya koymaktadır. ABH'nin erken tanısı için idrar IL-18'in özgüllüğü ve duyarlılığı %90'ın üzerindedir. (74) Kalp ameliyatından 1-2 gün sonra ABH gelişen pediatrik hastalarda idrar IL-18'i ameliyattan 6 saat sonra artmış ve 12 saatte 25 katın üzerinde zirveye ulaşmıştır. Üriner IL-18, ABH riskiyle yüksek oranda ilişkili ve seviyesinin ABH'nin süresiyle yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu da ABH'nin ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini göstermiştir. (75, 76) İdrar IL-18 düzeyi aynı zamanda ABH'nin şiddeti ve prognozu ile de ilişkili olduğu ve tanının kritik değeri olarak 100 µg/L kullanılarak ABH'nin şiddetiyle birlikte anlamlı derecede arttığı ve (77) IL-18'in şiddetli ABH için tek öngörücü indikatör olabileceği ortaya konulmuştur. (74, 78, 79) IL-18'in tespiti hızlı, güvenilir, ucuz ve umut verici bir potansiyele sahiptir. IL-18, ELISA yöntemiyle test edilebilmektedir ve diğer biyolojik belirteçlere göre büyük bir avantaja sahiptir. (80) IL-18, proinflatuar bir sitokin olmasına rağmen sepsiste önemli bir rol

oyunar. (81) Bununla birlikte seviyeleri, endotoksin, inflamasyon ve bağışıklık faktörleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Serum IL-18 seviyesinin artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve inflamatuvar barsak hastalığı (IBD) gibi bazı patofizyolojik durumlarda yükseldiği belirlenmiştir. (82) Bununla birlikte pet hayvanları, çiftlik hayvanları ve ruminant hekimliğinde IL-18'in ABH'yı göstermedeki performansını inceleyen herhangi bir çalışma olmadığı da dikkati çekmektedir.

5. Sonuç

Sığır yetiştiriciliğinin ve endüstriyel sığırcılık işletmelerinin önemli sorunlarından olan neonatal buzağı ishallerinde, oluşan dehidrasyon ve hipovolemi sonucunda meydana gelebilecek ABH'nın erken dönemde tespiti yönünden böbrek biyobelirteçleri olan ve rutin tanıda kullanılan üre ve Cr'ye ilave olarak yeni geliştirilen biyobelirteçler Cyst-C, NGAL, KIM-1, SDMA, Clu ve IL-18'in kullanılabilirliklerini ortaya koyan geniş popülasyonlu araştırmaların yapılmasının gerekliliği önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Yanar KE. Yenidoğan Buzağı İshallerinin Nedenleri, Tedavileri ve Korunma Yöntemleri. Palandöken Journal of Animal Science, Technology and Economics.2022; 1(1): 54-59.
2. Şentürk S. Olgu Tartışmalı Buzağuların İç Hastalıkları. 3.Baskı. Özsan Matbaacılık, Bursa. 2018.
3. Gül Y. Gül'ün Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. 5. Baskı Medipres Ltd. Malatya. 2023.
4. Şahal M, Terzi OS, Ceylan E, Kara E. Buzağı ishalleri ve Korunma Yöntemleri. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi. 2018; 58: 41-49.
5. Yağcı BB, Parlatur Y. Neonatal İshalli Buzağılarda Sıvı-Elektrolit Denge Bozuklukları ve Sağaltımı. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi. 2018; 58: 50-55.
6. Grove-White D, Michell AR. Iatrogenic hypocalcemia during parenteral fluid therapy of diarrhoeic calves. Vet. Rec. 2001; 149:203–207.
7. Tennant B, Harrold D, Reina-Guerra M. Physiologic and metabolic factors in neonatal enteric infections in calves. J Am Vet Med Assoc. 1972; 161(9):993-1007.
8. Sen İ, Güzelbekteş H, Yıldız R. Neonatal Buzağı İshalleri: Patofizyoloji, Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Koruma. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 2013; 4(1):71-78.

9. Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamlioğlu M. İshalli neonatal buzağuların prognozu ve tedavisi. Selçuk Üniversitesi Vet Fak Derg. 1988; 4(1):197-212.

10. Constable PD Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses. 11th ed. London, Saunders.2017.

11. Grove-White D, Intravenous fluid therapy in neonatal calf. In Practice. 1994; 16(5): 263-266.

12. Groutides C, Michell AR. Evaluation of Acid-Base Disturbances in Calf Diarrhoea. Vet Rec.1990; 126: 29-31.

13. Aldridge BM, Garry FB, Adams R. Neonatal Septicemia in Calves: 25 cases (1985-1990). JAVMA. 1993; 203(9): 1324-1330.

14. Şahal M, Kurtdede A, Borkü MK, Ünsüren H, İmren H, Özlem MB, Kalınbacak A. Yeni Doğan İshalli Buzağuların Klinik Bulguları ve Asit Baz Dengesi Dikkate Alınarak Sodyum Bikarbonat ve Elektrolitik Sıvılarla Sağaltımı. Ankara Üniv Vet Fak Derg.1994; 41: 509-525.

15. Başer DF, Civelek T. Akut İshalli Neonatal Buzağularda Venöz Asit Baz Durumu ve Renal Fonksiyon Arası Korelasyon. Kocatepe Vet J. 2013; 6(1): 25-31.

16. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G, Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(9): 2231-2238.

17. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th ed., Elsevier, Missouri. 2017.

18. Tanrıöver MD, Sarı A. Patofizyolojinin Temelleri. Çeviri Edit. Tanrıöver MD, Sarı A. Palme Yayıncılık, Ankara. 2018.

19. Köylü H, Köylü B. Tıbbi Patofizyoloji Kliniğe Adım Atarken. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 2023.

20. Köse Sİ, Maden M. Üriner Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 2015; 6(1):7-18.

21. Langston C. Acute uremia. In: Ettinger SJ, feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat. 7th ed. St. Louis, MO: Saunders, Elsevier; 2010. p.1969-1984.

22. Segev G, Kass PH, francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. J Vet Intern Med. 2008; 22(2): 301-308.

23. Price R. Early markers of nephrotoxicity. Comp Clin pathol. 2002; 11: 2-7.

24. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ*. 2007; 177(4): 361-368.
25. Xiaoqin L, Yi G, Sheng Xu, Qingzhao Li, Yuanbo S, Han R, Jiang C. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res*.2016; 41(5): 680-700.
26. Chen H, Avital Y, Segev G. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 2017; 72 (1):3-12.
27. Harris AN, Brown E. Clinical Application of Renal Biomarkers. *Today's Vet Pract*. 2022; 67-71.
28. Hokamp JA, Nabity MB. Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol*. 2016; 45(1): 28-56.
29. Ustaalioğlu YE, Bal AS, Oral AY. Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015; 41 (2): 95-102.
30. Almy FS, Christopher MM, King DP, Brown SA. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Intern*. 2002; 16(1): 45-51.
31. Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract*. 2013; 54(12): 647-655.
32. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J Vet Intern*. 2014; 28(4): 1152-64.
33. Özdemir AV, Etem AA, Mızrak S. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunun Erken Dönemde Belirlenmesinde Sistatin C'nin Önemi. *Turk J Biochem*. 2015; 13(2): 51-58.
34. İssi M, Gül Y, Başbuğ O. Evaluation of renal and hepatic functions in cattle with subclinical and clinical ketosis. *Turk J Vet Anim Sci*. 2016; 40(1): 47-52.
35. Nguyen, MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(12): 2151-2157.
36. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem*. 2015; 68: 57-69.
37. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Colombo A. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121(19): 2117.
38. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as

a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Med Sci.* 2009; 71(9): 1169-76.

39. Toprak AE. Serum sistatin C analizinde türbidimetrik yöntemin performans değerlendirmesi ve nefelometrik yöntemle karşılaştırılması. *Turk J Biochem.* 2013; 38(32): 238-42.

40. Makdam M. İshalli buzağılarda sistatin C'nin bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2019.

41. Tunç AC. Neonatal dönem ishalleri buzağılarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2022.

42. Ider M, Ok M, Naseri A, Erturk A, Parlak TM, Yıldız R, Durgut MK. Acute Kidney Injury Is Associated with Higher Serum Cys-C and NGAL Concentrations, and Risk of Mortality in Premature Calves with Respiratory Distress Syndrome. *Animals.* 2023; 13(2):232.

43. Tumer KC, Dincer PFP, Babacan S and Yerlikaya Z. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin c and clusterin as biomarkers for acute kidney injury in cattle with tropical theileriosis. *Pak Vet J.* 2023; 43(2): 345-350.

44. Hokamp J, Cianciolo R, Boggess, M, Lees G, Benali S, Kovarsky M, Nabity MB. Correlation of urine and serum biomarkers with renal damage and survival in dogs with naturally occurring proteinuric chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016; 30: 591-601.

45. Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012; 109: 843-850.

46. Yerramilli, M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: The role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2016; 46: 961-993.

47. Cowland JB. and Borregaard, N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997; 45: 17-23.

48. Segev G, Palm C, Leroy B, Cowgill LD and Westropp JL. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med.* 2013; 27:1362-1367.

49. Palm CA, Segev G, Cowgill LD, LeRoy BE, Kowalkowski KL, Kanakubo K and Westropp JL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for identification of acute kidney injury and recovery in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *J Vet Intern Med.* 2016; 30: 200-205.

50. Davis J, Rasis A, Cianciolo R, Miller DW, Shiel RE, Nabity MB, Hosgood GL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration changes after acute haemorrhage and colloid-mediated reperfusion in anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2016; 43: 262-270.

51. Cortellini S, Pelligand L, Syme H, Chang YM and Adamantos S. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Dogs With Sepsis Undergoing Emergency Laparotomy: A Prospective Case–Control Study. *J Vet Intern Med*. 2015; 29: 1595-1602.

52. Siwińska N, Żak A, Paślawska U. Evaluation of Serum and Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Cystatin C as Biomarkers of Acute Kidney Injury in Horses. *J Vet Res*. 2021; 65(2):245-252.

53. McBride AE and Silver PA. State of the art: protein methylation at arginine comes of age. *Cell*. 2001; 106:5-8.

54. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol. Dialysis Transplant*. 2006; 21: 2446-2451.

55. Schwedhelm E and Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrol*. 2011; 7: 275-285.

56. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M. and Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 336:1-12.

57. Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM and Kliem V. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol. Dialysis Transpl*. 2011; 26: 324-328.

58. Hall J, Yerramilli M, Obare E Yu, S and Jewell D. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet. J*. 2014; 202:588-596.

59. Hall J, Yerramilli M, Obare E and Jewell D. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med*. 2014; 28: 1676-1683.

60. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melendez, LD and Jewell DE. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med*. 2015; 29: 808-814.

61. Nabity M, Lees G, Boggess M, Yerramilli M, Obare E, Rakitin A, Aguiar J and Relford R. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability,

and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2015; 29: 1036-1044.

62. Siwinska N, Zak A, Slowikowska M, Niedzwiedz A, Paslawska U. Serum symmetric dimethylarginine concentration in healthy horses and horses with acute kidney injury. *BMC Vet Res.* 2020; 20;16(1):396.

63. Siwinska N, Zak A, Paslawska U. Detecting acute kidney injury in horses by measuring the concentration of symmetric dimethylarginine in serum. *Acta Vet Scand.* 2021; 15;63(1):3.

64. Lo HC, Winter JC, Merle R, Gehlen H. Symmetric dimethylarginine and renal function analysis in horses with dehydration. *Equine Vet J.* 2022; 54: 670-678.

65. Galen GV, Olsen E, Siwinska N. Biomarkers of Kidney Disease in Horses: A Review of the Current Literature. *Animals.* 2022; 12(19):2678.

66. Han W, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, and Bonventre, JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62: 237-244.

67. Koyner JL and Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1034-1042.

68. Sasaki A, Sasaki Y, Iwama R, Shimamura S, Yabe K, Takasuna K, Ichijo T, Furuhashi K and Satoh H. Comparison of renal biomarkers with glomerular filtration rate in susceptibility to the detection of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *J. Comp. Pathol.* 2014; 151:264-270.

69. Bland S, Côté O, Clark M, DeLay J and Bienzle, D. Characterization of Kidney Injury Molecule-1 in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2014; 28:1454-1464.

70. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 1995; 27: 633–645.

71. Jones SE, Jomary C. Molecules in focus Clusterin. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2002; 34: 427–431.

72. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, Roth DR, Verdes P, Grenet O et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat Biotechnol.* 2010; 28(5):463-469.

73. Zhou X, Ma B, Lin Z, Qu Z, Huo Y, Wang J, Li B. Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug induced acute kidney injury in beagle dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2014; 280: 30–35.

74. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3046-3052.

75. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006;70: 199-203.

76. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD, Consortium TA. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1737-1747.

77. Siew ED, Iqizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, Peterson JF, Parikh CR, May AK, Ware LB. Elevated urinary IL-18 levels at the time of icu admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5: 1497-1505.

78. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009;14: 423-431.

79. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: A prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2008;12:R96.

80. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 463-493.

81. Obermuller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46: 1-7.

82. Leslie JA, Meldrum KK. The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res.* 2008;145:170-175.

BÖLÜM VI

KEDİLERİN İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİ

Infectious Peritonitis of Cats

Halil İbrahim GÖKCE¹ & Günnur ÇELEBİ²

¹(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: higokce@mehmetakif.edu.tr

ORCID: 0000-0002-4458-6671

²(Vet. Hek.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

E-mail: gunnurgurisik@gmail.com

ORCID: 0009-0001-4128-966X

1. Giriş

Felin coronavirus (FCOV) dünyada kedi türlerinde oldukça yaygın olmakla birlikte bu virusla infekte kedilerin çoğunda infeksiyon subklinik gastroentestinal sistem infeksiyonu olarak seyreder. Bununla FCOV mutasyona uğradığında oldukça virulent olan felin infeksiyöz peritonitis virüsü (FİPV) ortaya çıkmaktadır. Bu virus evcil ve yabani kedi türlerinde ölümcül ve bulaşıcı bir hastalık olan kedi infeksiyöz peritonitis'e (FİP), neden olmaktadır. Felin infeksiyöz peritonitis kedilerde periton ve pleural boşluklarda proteinden zengin seröz sıvı birikimi ve çeşitli organlarda piyogranüloamatöz lezyonlar oluşması ile karakterizedir (1,2).

2. Etiyoloji

Felin Coronavirüs Nidoviridae takımı içerisinde Coronaviridae familyasına ait Coronavirinae alt familyasındaki Alphacoronavirüs cinsinde bulunan, Alphacoronavirus 1 türünde sınıflandırılan bir RNA virüsüdür (3). FCOV zarflı, tek iplikçikli, pozitif yönelimli bir RNA virüsüdür. FCOV, Spike

(S) proteinin aminoasit dizisine bağlı olarak Serotip I ve Serotip II olarak ikiye ayrılır. Serolojik ve genetik araştırmalar Serotip I FCOV'ünün dünya çapında baskın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur (2).

Felin Coronavirüs'ler büyük, tek zincirli, pozitif yönelimli RNA virüsleridir. FCOV genomu, dört yapısal proteini (spike-S, nükleokapsid-N, zarf-E, matris-M) ve yedi aksesuar proteini (3a, 3b, 3c, 7a, 7b, 1a ve 1b) kodlayan 11 açık okuma çerçevesine (ORF) sahiptir (5). Spike (S) proteini sınıf I viral füzyon proteinidir ve konakçı hücreye girişte görevlidir. S proteinin iki alanı vardır. S1 alanı, reseptör bağlanmasından sorumlu iken, S2 alanı viral ve hücresel zarları kaynaştırmak için gereklidir (4,5). FCOV serotip II konak hücre yüzeyine bağlanırken, metalloproteinaz aktivitesine sahip, konak reseptörü olan kedi aminopeptidaz (fAPN)'a bağlanır, serotip I için ise fAPN fonksiyonel bir reseptör değildir (4-6). M ve E proteinleri daha küçük yüzey glikoproteinleridir ve virüsün olgunlaşması, konağa tutunması, replikasyonu, konak hücre ile etkileşiminden sorumludur. N proteini, kapsitlenme ve genomun paketlenmesinden sorumluyken, N proteinine dayalı aşı çalışmaları hücresel bağışıklığı indüklediğini ve koruyucu bir rol alabileceğini göstermektedir (4).

Felin Coronavirüs Serotip II'nin, Canine Coronavirüs (CCOV) Serotip II ile FCOV Serotip I'i arasındaki homolog rekombinasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (7). Her iki serotipte de iki biyotip bulunur. Bunlar patojenitelerine göre farklılık gösteren Felin İnfeksiyöz Peritonitis virüs (FİPV) ve Felin Enterik Coronavirüs (FECV)'tür (3).

Felin enterik Coronavirüslere kan dolaşımında ve lenf nodüllerinde rastlanmasına rağmen, bu virüsler çoğunlukla bağırsak mukozası epitel hücreleri ve mezenterik lenf düğümleriyle sınırlı kalan üreme gösterirler. Yaşlı hayvanlarda bu durum genellikle semptomsuz seyrederken, genç hayvanlarda hafif bağırsak semptomlarına yol açar (3,6). Serotip I ile infekte olan kedilerin yaklaşık %13'ünde infeksiyon kalıcıdır ve aynı virüs suşunu dışkı ile saçarlar. Serotip II'nin persiste olup olmadığı bilinmemektedir (8). Felin coronavirus ile kalıcı infekte kedilerin yaklaşık %5'inde FECV'nün mutasyonu sonucu infeksiyöz peritonitis virüsü oluşabilmektedir (5).

3. Epidemiyoloji

Felin Coronavirüs infeksiyonu, izole Falkland Adaları hariç dünya çapında yaygındır. Özellikle kalabalık barınma ortamlarında yaşayan kedilerde ve sokakta yaşayan kedilerde infeksiyon oranı bireysel barındırılan kedilere göre daha yüksektir. Felin Coronavirüs seroprevalansının, tek kedili evlerde %25, grup halinde yaşayan kedilerde %90'a kadar çıktığı tahmin edilmektedir. FCOV

infeksiyonlarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve enterosit infeksiyonunun bir sonucu olarak hafif enteritise neden olur. FCOV ile infekte kedilerin, FİP geliştirme oranının %5-12 olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl dünya çapındaki kedilerin tahmini %0,3'ü ile %1,4'ü FİP nedeniyle ölmektedir (9,10). Felin infeksiyöz peritonitis'e sebep olan FCOV'lerin, Avrupa ve Amerika'da serotip I infeksiyonu %80-95 oranında bulunurken, Serotip II nadir olarak bildirilmiştir. Asya'da ise Serotip II'nin oluşturduğu infeksiyon oranı %29,5'lara varmaktadır. Serotip II kaynaklı FİP'lerin daha virulent olduğu ve kediden kediye daha olası bir şekilde bulaştığı düşünülmektedir (3,11).

FİP geliştirilmesindeki risk faktörleri; kedinin yaşının genç olması, bağışıklık durumunun bozulması, stres, çevredeki viral yük ve virüsün replikasyon yeteneği ile ilişkilidir (9,10). FCOV kedilerde oral fekal yolla bulaşmakta olup saçıcısıyla kum kabı paylaşımı ve fomitlerle bulaşma infekte olmamış kediler için başlıca risk faktörleridir. Kuru iç mekan ortamlarında, fomitlerde virüs yedi haftaya kadar canlı kalabilmektedir (12). Yapılan çalışmalara göre, FİP vakalarının %80'inden fazlası 3 yaşın altındaki kedilerden oluşurken, %5'i 7 yaş üzeri, %3'ü 10 yaş üzeri ve sadece % 1,5'i 12 yaş üzerindedir (3,11). Kısırlaştırmanın FİP yaygınlığı üzerine etkisi henüz belirsizken, erkek kedilerin dişi kedilere kıyasla FİP olma olasılığı 1,3:1 olarak gösterilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda safkan Himalayan, Bengal, Birman, Abyssinian, Ragdoll, Devon Rex, British shorthair gibi ırklarda infeksiyon oranının melez ve diğer ırklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (13).

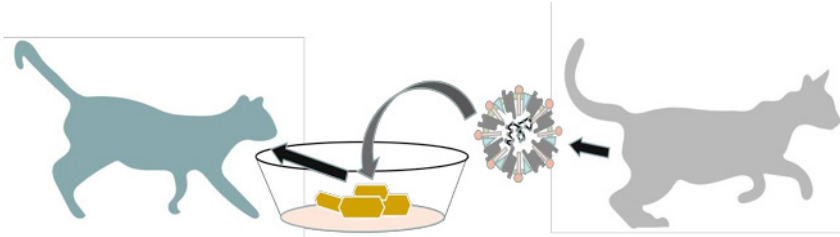
Hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörü bir popülasyonda FCOV'ün varlığı olsa da FCOV ile infekte kedilerin çevrede bir değişiklik yaşamaması, barınma ortamının değişmesi, sahip değişikliği, aşılama, cerrahi operasyon geçirme gibi stres yaratacak durumlarla karşılaşması FİP geliştirmelerine katkıda bulunabilmektedir (14,15).

Retrovirüsler ile ilişkili immun yetmezlikler FİP duyarlılığı ile ilişkilidir. Felin lösemi virüsü (FeLV) ve Felin immun yetmezlik virüsü (FİV) infeksiyonlarının varlığı T hücre lenfositlerinin baskılanmasına sebep olarak FİP için risk oluşturur. Yapılan çalışmalarda FİP tedavisi gören kedilerin %2'sinde FeLV infeksiyonu ve %1'inde FİV tespit edilmiştir (11). Genç kedilerde *Toxocara spp.*, *Giardia spp.* ve *Trichostrongylus axei* gibi enterik patojenlerin yaygınlığının daha fazla olması kedi enterik koronavirüsünün makrofajlarda replike olmasına katkıda bulunabilmektedir (4).

Yavrular kolostrumdan alınan antikorlarla korunurken, beş haftadan büyük yavrular antikor seviyeleri azaldığı için virüse duyarlı hale gelirler. Altı ile on iki haftalık kediler genellikle gastroenteritis belirtileri gösterirken, yetişkin kediler genelde semptomsuzdur (3).

Dışkı FCOV infeksiyonunun başlıca kaynağıdır. Bulaşma fekal oral yolla, kontamine nesnelere temasla gerçekleşir. Virüsün salyada çok nadir bulunması sebebiyle yakın temas veya beslenme kaplarının paylaşımı önemli bulaşma yolları değildir. FİP'li gebe bir kedide plasental bulaşmanın olduğu bildirilmesine rağmen bu son derece nadir görülen bir durumdur. Yapılan çalışmalar FCOV'ün venereal bulaşma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca kedilerin kan grubu ile FCOV antikor varlığı arasında bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiş olup, kan transfüzyonu ile bulaşma da bildirilmemiştir (13,16).

Kediler doğal infeksiyon sonucu virüsü iki gün içinde saçmaya başlarlar. Günler, haftalar, aylar hatta bazı kediler persiste infekte olarak ömür boyu virüsü saçmaya devam ederler (13).



Şekil 3.1 Kediler arasında FCOV'ün ana bulaşma yolu (16).

4. Patogenez

Felin infeksiyöz peritonitis virüs ve Felin enterik coronavirüs, antijen yapıları ve genom dizi analizleri ile ayırt edilemediğinden, sadece patojeniteleri farklılık gösteren iki patotip olarak kabul edilirler (17). Kedi enterik Coronavirusunun (FECV) en olası infeksiyon yolu oral yoldur (18). Oral yolla alınan virüs bağırsak epitellerine yerleşerek genç hayvanlarda hafif ishale neden olurken, yetişkin kedilerde semptomsuz, yaşlı kedilerde hafif anoreksi ile seyrederek (5,6). Bağırsak villuslarının epitellerine yerleşen FECV, ortalama yedi gün içinde, dışkı yoluyla saçılmaya başlar ve ileum, kolon ve rektumda 18 aya kadar persiste kalarak saçılmaya devam edebilir (6,19).

Felin enterik Coronavirus bağırsak villuslarının apikal epiteline affinite duysa da monositleri infekte ettiği ve böylece viremiyle vücuda yayıldığı gösterilmiştir (5,20). Felin enterik coronavirüs ile persiste ve kronik infeksiyona sahip kediler aylarca veya yıllarca, aralıklı veya sürekli virüs saçılımı göstererek, rezervuar görevi görürler. Bu durum özellikle kalabalık barınma ortamlarındaki kedilerde yüksek prevalansla karşımıza çıkar (19).

Felin enterik Coronavirüs'ün monosit ve makrofajlarda hızla üremeleri sırasında rastlantısal olarak ortaya çıkan ve yüksek titrelere ulaşabilen mutasyonların varlığı FİP'in oluşumuyla ilişkilendirilmiş hipotezlerden biridir (14). ORF 7a, ORF 7b, ORF 7c, üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda ORF 3c'deki mutasyonların FECV'te görülmediği, ancak FİPV suşunda görüldüğü ortaya kinsa da, bazı FİPV'lerin de bozulmamış ORF 3c'nin bulunması, 3c mutasyonlarının FİP'te tek neden olmadığını göstermiştir (17). ORF 7b'deki delesyon mutasyonları virusun zayıflamasına yol açsa da FİP gelişiminde önemli kabul edilmemektedir (5,17). ORF 7a'nın bir tip I interferon antagonisti olduğu ve ORF 3'e bağımlı bir şekilde IFN tarafından indüklenen antiviral durumdan koruduğu gösterilmiştir (4).

Spike (S) proteini, konak hücre bağlanması ve zar füzyonunun ana aracısıdır (9). S proteinin aminoasit dizisinde, 1058 pozisyonunda metiyonin yerine lösinin geçmesi (M1058L), 1060 pozisyonunda alanin yerine serinin geçmesi (S1060A) mutasyonları ve S1/S2 furin kesim bölgesi mutasyonlarının, FECV'ün FİPV virüsünden ayrılmasında önemli rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (9,21,22).

Viral yük ve konak bağışıklık tepkisi, FİP'in gelişip gelişmeyeceğinde ve ortaya çıkan hastalık formunda rol oynaması muhtemel faktörlerdir. Deneysel FCOV infeksiyonundan sonra sağlıklı kalan kedilerin, FİP geliştiren kedilere kıyasla daha iyi bir hücrel immun yanıt sergilediği, kuru formun zayıf bir hücrel bağışıklıkla, yaş formun ise hücrel bağışıklığın etkisiz, humoral bağışıklığın güçlü olduğu durumlarda oluştuğu düşünülmektedir (11,14). Humoral immun yanıtın ise FİP gelişimindeki rolü belirsiz olmakla birlikte, önceden var olan antikorlara sahip kedilerde, 'antikor bağımlı arttırma' deneysel olarak gözlemlenmiş, bu durum hastalığın daha kısa sürede ortaya çıkmasına ve erken ölümlere neden olmuştur. Ayrıca yüksek antikor seviyelerinin varlığında monositler ve makrofajlar infekte kalmaya devam eder. Bu bağışıklık kaçınılmaz mekanizması, infekte hücrelerin yüzeyinde viral antijenlerin eksikliğinden dolayı antikor bağımlı lizisten kaçmaktır (14). FİPV'nin antikor bağımlı artışı sonucunda damar endotelinde bağışıklık komplekslerinin birikimi ile vaskülit oluşur. Vazoaktif aminlerin salınımı ile kan damarlarının geçirgenliği artar ve plazma proteinlerinin dışarıya çıkmasına sebep olur (23). Yaş FİP formu vakaların %80'ini oluşturur ve genellikle 2 yaşından küçük kedilerde peritonda ve pleural boşluklarda sıvı toplanmasıyla karakterizedir (6,11). Zayıf bir hücrel immun yanıtın geliştiği durumlarda ise daha yavaş bir viral replikasyon aşamasından sonra kuru formda görülen klasik granülom oluşumu gerçekleşmektedir (23).

FİP'li kedilerde, virüs monositlerde yüksek titrelerde replike olur ve bu aktive olmuş monositlere mezenter, omentum, üveal yollar, meninks, koroid pleksus beyin ile omurilikteki endim gibi birçok organda rastlanabilir (11,14). Monosit ve perivasküler makrofajlarda FİPV aktive olduğunda kedilerin böbreklerinde, mezenterik lenf düğümlerinde, akciğerlerinde, karaciğerde, dalakta, omentumda ve beyinde tipik yaygın piyogranülatöz ve vaskülit/perivaskülit lezyonları geliştiği gösterilmiştir (14).

5. Klinik Bulgular

Felin Coronavirüs infeksiyonu, enterositlerde FCoV'nin replikasyonunun bir sonucu olarak nadiren de olsa geçici ve klinik olarak hafif bir ishale ve/veya kusmaya neden olabilir. FCoV ile infekte olan yavru kedilerde genellikle daha sık ishal görülür, bazen bodur büyüme öyküsü ve bazen üst solunum yolu semptomları görülebilir (24).

Felin infeksiyöz peritonitis'li kedilerde, klinik formdan bağımsız olarak en yaygın görülen belirtiler, halsizlik, iştahsızlık, karın bölgesinde büyümüş lenf bezleri, kilo kaybı, ateş ve kötüleşen tüy yapısıdır. Hastalık seyri, yaş FİP'li kedilerde kuru FİP'li kedilere göre daha hızlı ilerleme eğilimindedir (25).

Yaş formda, karın veya göğüs boşluğunu kaplayan dokulardaki venüllerde, organ yüzeylerinde, mezenter, omentum ve mediastinumda yaygın bir vaskülitis görülür (11,26). Vaskülitis karın boşluğu, göğüs boşluğu, perikartta ve/veya diğer vücut boşluklarında (renal subkapsüler boşluk, skrotum vb.) efüzyona sebep olurken inflamasyon bölgelerine yakın lenf nodüllerinde de hiperplaziye sebep olmaktadır (11,24). Torasik efüzyonlar genellikle dispne ve taşipne, ağzı açık solunum ve bazen siyanotik mukozalarla kendini gösterir (24).

Kuru formda çeşitli organlarda granülatöz veya pyogranülatöz lezyonlar gelişmekte olup bu forma paraneoplastik form da denmektedir (14). Kuru formda klinik belirtiler genelde belirsizdir. Ateş, kilo kaybı, uyuşukluk, iştah azalması gibi semptomlarla birlikte ikterus görülebilir. Akciğerlerin etkilenmesiyle dispne oluşabilir (24). Kuru formda sinirsel semptomlar ve göz lezyonları diğer klinik bulgulara göre daha yaygın görülmektedir (1,24).



Şekil 5.1 FİP pozitif bir kedide ikterik ağız mukozası (Orijinal).

Abdominal palpasyonda ve USG’de genişlemiş mezenterik lenf nodülleri, düzensiz böbrekler ve iç organlardaki nodüler düzensizlikler fark edilebilir. Perikard ve testislerde de nadiren de olsa lezyonlara rastlanabilir (11,24). FİP olgularında beyin ve karaciğerde görülen patolojilere oranla en sık etkilenen organ böbreklerdir ve özellikle bir yaşın altındaki kedilerde görülen piyogranülomatoz nefrit, histopatolojik olarak tüm FİP’li kedilerde bulunmaktadır (27,28). FİP’li kedilerin %13’ünde nörolojik belirtiler vardır. Bu belirtiler merkezi sinir sistemindeki tutulumu göre farklılık gösterirken, lezyonlar genelde multifokaldir (24). Klinik belirtiler arka bacaklarda zayıflık ve ataksi, genel koordinasyon bozukluğu, nöbetler, zihinsel donukluk, anizokori, nistagmus, dışkı ve/veya idrar kaçırma, pika, kompulsif yalama olarak görülebilir (1,11,24,29). Periferik sinir sistemi veya omurgada lezyon geliştiğinde ise topallık, ilerleyici ataksi, tetra parezi, hemi parezi veya paraparezi görülebilmektedir (24).

FİP’in oküler bulguları ilk kez 1971’de tanımlanmıştır ve bu bulgular ön kamarada fibrinöz eksudatlı bir piyogranülomatöz panüveit, keratik çökeltiler, retina damarlarında perivasküler hücre infiltrasyonu, eksudatif retina dekolmanı ve optik nöriti içermektedir (30). En erken belirti genellikle iris renk değişimiyle tek taraflı olarak ortaya çıkan üveittir ve intraoküler basınç genellikle düşüktür (11,24). FİP’in yaş formu daha sık görülse de nadiren de olsa yaş ve kuru formun birlikte görüldüğü FİP vakalarına da rastlanmıştır (31).

6. Klinik Patoloji

Felin infeksiyöz peritonitis’li kedilerde görülen hematolojik değişiklikler patognomik değildir. Fakat tanıyı desteklemek için klinik önemleri vardır

(31). İnfekte kedilerde rejeneratif, nonrejeneratif anemi, mikrositoz, lenfopeni, trombositopeni, nötrofili, hiperglobulinemi, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, hiperproteinemi, azotemi, azalmış albümin:globülin (A:G) oranı, artmış β -globulin, γ -globulin konsantrasyonları, AST, ALT, ALP ve GGT'de belirgin veya orta derecede yükselme görülebilir (31-36).

Lenfopeni hem doğal hem deneysel FİP'te görülen bir biyobelirteçtir (20,32). İnfeksiyon sonucu hayatta kalan kedilerde lenfopeni görülmezken, ölen kedilerde infeksiyondan iki hafta sonra ciddi lenfosit düşüklüğü gösterilmesi hastalığın prognozuyla ilgili lenfopeninin önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (20). FİP infeksiyonunun kedilerde kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; FİP'li kedilerde, paratiroid hormon (PTH), paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP) ve fosfor (P) seviyeleri yüksek olarak tespit edilirken, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), kalsitonin ve D3 vitamini seviyeleri sağlıklı kedilerinkine yakın bir seviyede bulunmuştur (32). AST ve ALT'deki artış ileri peritonitin bir sonucu olarak, karaciğerin infiltrasyonu ile ilgilidir. Hipoalbuminemi vaskulitise bağlı olarak gelişen proteinden zengin efüzyon birikimleri ve karaciğerde albümin üretiminin azalmasıyla geliştiği ifade edilmektedir (1,35).

Hiperglobulinemi, FCOV'e karşı immün yanıtın oluşmasıyla, vakaların %89'unda, hipoalbuminemi ile birlikte seyrederek (1,31,36). Yapılan bir çok araştırmanın sonucunda A:G oranının tanısal değerinin hematolojik testlerden daha önemli olduğu ortaya konmuşsa da bireysel bağışıklık tepkisi, albümin ve antikor üretme yeteneği, kediden kediye değişerek A:G oranından farklı sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedir. Genel görüş A:G < 0,4 ise FİP olma olasılığı yüksek, A:G > 0,8 ise FİP olma olasılığının düşük olduğu yönündedir (35). Ancak RT-PCR testleri ile FİP teşhis edilmeye başladıktan sonra A:G oranındaki bu kriterlerin geçerli olmadığı görülmüştür. A:G oranı 0,86, 1,20, 1,8 olan kedilerin RT-PCR ile FİP pozitif olduğu saptanmıştır (yayınlanmamış veri). Ayrıca infekte kedilerde alfa-asit-glikoprotein, serum amiloid A, haptoglobulin ve C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerinde belirgin artışlar saptanmıştır (1,34).

Kuru veya yaş form farketmeksizin, T lenfosit immün yanıtının sonucunda serum ve peritoneal efüzyonlarda adenozin deaminaz-1 (ADA-1) ve CRP'de artış belirlenmiş olup, bu akut faz yanıtın muhtemelen doku ve organ hasarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (1).

7. Tanı

Kedilerde FİP'in antemortem tanısı, tek bir tanı testinin sonuçlarına dayanarak yapılamaz. FİP şüphesi ile başvuran her kedide klinik belirtiler,

hastalık öyküsü, kedinin yaşı, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir (34). FİP şüphesi olan bir efüzyon örneğinin analizi, teşhis için güçlü bir destek sağlayabilir. Düşük hücre yoğunluğuna sahip efüzyonlar genelde açık saman sarısı renkte olurlar. Protein açısından zengin olmaları nedeniyle viskoz olabilirler. Şiddetli hastalık belirtileri olan kedilerde efüzyonlar daha viskozdur, daha fazla sayıda lökosit içerir, daha sarı renktedir ve pıhtı oluşturmaya yatkındır. Efüzyonda, yeterli hücre varlığında, makrofajlarda viral antijen gösterimi teşhisi desteklemekte önemlidir (5,11).

Rivalta testi, efüzyonları incelemek için basit, hızlı ve ucuz bir yardımcı tanı aracıdır. Test, hafif asetik asit bir çözeltiye bir damla efüzyon eklenerek gerçekleştirilir. Yüksek protein içeriği, yangı mediatörlerinin varlığı damlanın çökmesine neden olarak pozitif bir test sonucunu gösterir. Test sonuçlarının yorumlanması öznel ve klinisyenin deneyimine bağlıdır. Bakteriyel peritonit/pleurit veya lenfoma olan kedilerde de pozitif sonuçlar alınabileceğinden, rivalta testi diğer testlerle doğrulanmalıdır (37).

Pleura veya peritonda yüksek miktarda efüzyon varlığı, dispne, karın şişliği gibi bulgularla farkedilebilir. Ancak düşük miktarda efüzyon fiziksel muayenede fark edilemeyebilir. Bu durumlarda USG veya radyoloji bu efüzyonları tanımlamak veya örnek toplamaya yardımcı olmak için kullanılabilir (38).



Şekil 7.1 Yaş FİP pozitif bir kedinin Latero-Lateral radyografisi (Orijinal).

FCOV'lerin serolojik tanısında kullanılan birçok ELISA tekniği bulunmakla birlikte ELISA kitleri tüm viral glikoproteinleri tanıyacak şekilde tasarlanmıştır. Bu sebeple iki biyotipi birbirinden ayırmada yetersiz kalmaktadır (6). FİP'in kesin tanısı için kullanılan geleneksel altın standart immunohistokimya yöntemi olarak kabul edilir. İmmun boyama dokulardaki FİP ile uyumlu lezyonların histolojik örneklerinden FCOV antijeninin aranması için kullanılır. Antemortem tanı için dokulardan piyogranülomatöz lezyonların

cerrahi biyopsilerle çıkarılması gerekir, rastgele tru-Cut biyopsileri veya ince iğne aspiratları antemortem tanı için yeterli olmayabilir. Bu yüzden bu yöntem genellikle postmortem olarak yapılır ve duyarlılığı % 97-100'dür (5). Ayrıca yapılan bir çalışmada efüzyondaki makrofajların immunohistokimya boyama ile FCOV antijeninin hücre içi saptanmasının FİP hastalığını %100 öngördüğü gösterilmiştir (39).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan RT-PCR testi ile FİP'li kedilerin teşhisi daha doğru bir şekilde yapılabilmektedir. FCOV ile infekte kedilerin ve FİP'li kedilerin dışkı, kan, efüzyon ve dokuları gibi farklı örneklerde virüs RNA'sını tespit etmek için kullanılan duyarlı bir yöntemdir (4). FİP'li kediler FİP'siz kedilere göre yüksek FCOV RNA yüküne sahip olduğundan, RNA yüklerinin belirlenmesi FİP tanısını desteklemek için uygun bir seçenektir (16).

8. Nekropsi Bulguları

FİP tipik olarak fibrinöz ve granümatöz bir serözit, protein açısından zengin seröz efüzyonlar ve/veya birkaç organın pyogranümatöz lezyonları ile karakterizedir (4).

Yaş FİP, karın veya göğüs boşluğunu çevreleyen dokularda, organların yüzeylerinde ve mezenter, omentum ve mediastinum gibi destek dokularında yer alan venülleri içeren vaskülit ile karşımıza çıkmaktadır (11). Vaskülitten organlar arasında en sık etkilenen böbreklerdir. Böbrekleri, beyin ve gözler takip eder. Vaskülit, akciğerler ve karaciğerdeki damarlarda daha az görülür (4). Yaş FİP'in temel lezyonu, piyojenik granülo madir. Piyojenik granülo ma organların seröz yüzeylerini tamamen kaplayabilir. Bunlar mikroskobik boyuttan birkaç milimetreye kadar değişen boyuttadırlar ve bazen fibrinöz bir tabaka halinde birleşebilirler. Piyogranülo malar, küçük venüllere bitişiktir, merkezinde makrofaj kümelerinin bulunduğu ve çoğunlukla nötrofiller ve makrofajlarla birlikte bir miktar plazma hücresi ve T-lenfosit içeren zengin bir enflamatuar eksudat tarafından çevrelenmiştir. Kedilerin piyogranülo malarının neredeyse tamamında yüksek konsantrasyonda viral antijen içeren makrofajlar bulunur. Lezyonların içinde ve çevresinde önemli miktarda fibrin ve protein açısından zengin bir sıvı birikir ve sıklıkla nekroz belirgindir (40). Viseral ve parietal peritonit ve/veya plevritin varlığında klasik olarak en belirgin makroskobik özellik vücut boşluklarında eksudat bulunmasıdır. Plevritin mevcut olduğu vakalarda, hidrotoraks oluşabilir ve atelettazi gelişebilir. Fibrinöz yapışmalar, karaciğer ile diyafram arasında ve diğer karın içi organlarda sıkça bulunur. Bu yapışmalar uzun süre infekte olan kedilerde daha belirgindir (41).

Kuru FİP lezyonları genellikle karın içi organları etkiler ve torasik boşlukta nadirdir. Lezyonlar, yaş FİP'teki kadar yaygın ve odaklı değildir; daha çok seröz yüzeylerden organ parankimine doğru genişleme eğilimindedir. Kuru FİP lezyonlarında da yaş FİP'teki piyogranülomlar gibi damarların etrafındaki granülomlarda makrofaj odakları vardır fakat yaş FİP'ten farklı olarak yoğun lenfosit, plazma hücresi ve fibrin içerir. Ödem, hiperemi, nekroz, fibrin birikimi ve protein eksüdasyonu, yaş FİP'in piyogranülomatöz lezyonlarında olduğu kadar belirgin değildir (11,40).

Oküler ve nörolojik FİP, kuru FİP formları olarak kategorize edilir. Ancak, gözün üveal traktı ve retinası ile beyin ve omurilikteki ependim ve meninks patolojisi, yaş ve kuru FIP arasında bir ara formdadır. Bu durum, bu alanların sistemik bağışıklık tepkilerinden korunmasında kan-göz ve kan-beyin bariyerlerinin etkinliğiyle açıklanmaktadır (11).

Klinik olarak, hastalığın efüzyonlu ve efüzyonsuz olmak üzere oldukça net bir ayrımı yapılırsa da nekropsi muayenesi genellikle değişken miktarlarda efüzyonlarla birlikte, organlarda yaygın seröz ve parankimatöz granülomatöz lezyonları tanımlar, bu da karmaşık formların klinik olarak düşünüldüğünden daha yaygın olduğunu göstermektedir (4).

9. Tedavi

Kedi infeksiyöz peritoniti, FİPV'un neden olduğu evcil ve evcil olmayan kedigillerde ölümcül bir hastalıktır. Bu hastalığın önlenmesi için henüz etkili bir aşı mevcut değildir (42).

Terapötik bileşikler geliştirmek amacıyla çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen henüz hiçbir tedavi onaylanmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda iki yeni molekül (GS-441524 ve GC-376) ile ilgili umut verici sonuçlar elde edilmiştir (43).

Dipeptidil 3CLpro inhibitörü olan, GC-376'nın kedilerde doz rejimi ile güvenli olduğu ve tedaviye ileri klinik aşamalarda başladığında bile, FİP'in ilerlemesini durdurup, iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir. 4-7 günlük kullanımın ardından ötenazi yapılan kedilerin organlarında granülomatöz lezyonların büyük ölçüde azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülmüştür (44). GC-376'nın 12-17 haftalık kullanımının, doğal FCOV ile infekte kedilerde hastalığın formu fark etmeksizin, tedavi için güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (45).

Bir nükleosid analogu olan GS-441524'ün, 31 kedi ile yapılan bir çalışmada, hastalık formundan bağımsız olarak tedavi edici olduğu gösterilmiş olup, bu sonuçlar beklenen sonuçlardan çok daha etkileyici bulunmuştur (46).

Yapılan bir çalışmada GS-441524'ün ortalama 12,9 mg/kg dozunda, 84 günlük kullanımının ardından sağ kalım oranı %93,8 olarak belirtilmiş olup, oral GS-441524 ile tedavi olan bir kedinin 164 gün sonra yapılan nekropsisinde herhangi bir dokuda FCOV antijeni veya FCOV RNA'sı bulunamamıştır. Bu bulgu, oral GS-441524 kullanımının FCOV'ü tüm dokulardan elemine ettiği teorisini destekler niteliktedir. Aynı çalışmada, ortalama 10mg/kg dozunda, 84 günlük remdesivir kullanımıyla kedilerde sağ kalım oranı %70,2 bulunurken, ilk 14 gün 10mg/kg dozunda remdesivir kullanımının ardından 70 gün, ortalama 12mg/kg dozunda GS-441524 kullanılmasının sağ kalım oranı %91,2 olarak saptanmıştır (47). Altı antiviral ilacın FCOV'e karşı etkinliğinin ve sitotoksitelerinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada nirmatrelvir ve molnupiravirin, GS-441524'e alternatif olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir. Ritonavir sitotoksik bulunurken, teriflunamid ve ruxolitinib FİP'e karşı daha az etkilidir (5).

Molnupiravir, bir nükleozid analogu olan β -D-N4 hidroksi sitidinin oral öncü maddesidir. Coronavirüslerde bu madde guanin ile adenin ve sitozin ile urasil translasyonunda mutasyonlara neden olur. Bu mekanizma, eşik değerinin ötesinde mutasyon hızını artırarak virüsü etkisiz hale getirir (48). Doğal infekte farklı FİP formlarında yapılan tedavi çalışmalarında molnupiravirin etkili ve güvenli olduğu belirlenmiştir (49,50). Lisanssız molnupiravirin günde 2 kez 12 mg/kg dozunda kullanımı FİP'in efüzyonlu, efüzyonsuz ve göz formlarında yaklaşık 12-13 haftada iyileşme elde etmede etkili bulunurken, nörolojik FİP formları için 12 hafta boyunca günde 2 kez 15 mg/kg dozu etkili bulunmuştur. Yüksek dozlarda (23mg/kg-30mg/kg), kedilerin kulaklarda katlanma, bıyık kaybı ve şiddetli lökopeni görülmüştür (51).

Galanthus nivalis aglütinin (GNA) ve nelfinavirinin ile yapılan bir *in vitro* çalışmada, sinerjik etkiyle, FCOV replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini belirlenmiştir. Bu çalışmada GNA ve nelfinavirinin birlikte kullanımının erken teşhis edilmiş FİP kedilerin profilaksisi ve tedavisinde teröpatik potansiyele sahip olabileceği öne sürülmüştür (42). Ayrıca yapılan bir çalışmada 5-aminolevulinik asit (5-ALA) bitki ve hayvan hücrelerinde sentezlenen düşük ağırlıklı bir aminoasittir. 5-ALA'nın *in vitro* olarak FİP infeksiyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Molekülün ucuz olması, düşük molekül ağırlığı sayesinde kandan beyin dokusuna difüzyon yapabilmesi ve uzun süreli uygulamalarda düşük toksisitesi sebebiyle takviye olarak kullanılabilmesi düşülmüştür. Teröpatik etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir (2).

10. Korunma

Doğuma 2-3 hafta kala anne kediyi karantinaya alıp izole etmek ve yavruları 4-6 haftalık yaşta erken süttten kesmek FCOV enfeksiyonunu önlenmesinde etkili olacağı ifade edilmektedir. Ancak FCOV enfeksiyonundan korunmak için erken süttten kesme ve izolasyon iyi bir fikir değildir çünkü yavru kediler FCOV enfeksiyonundan ari olarak yetiştirilseler bile virüs çok yaygındır ve dışarıdaki kedilerden el, saç, ayakkabı vs. ile taşınarak herhangi bir yaş döneminde bu kedilerce alınabilir (52).

Günümüzde kediler için üretilmiş FCOV aşısı mevcut olmakla birlikte bu aşularla FİPV için kedilerde yeterli düzeyde korunma sağlanamamıştır. FCOV'un yüksek mutasyon yeteneği geliştirilen aşuların başarısız kalmasına neden olmaktadır. FCOV'un mutasyona uğramamış formuna karşı başarılı bir aşı geliştirilse bile FİPV enfeksiyonu ve mutasyonlar için yeterli olmayabilir. FCOV enfeksiyonu atlatmış kedilerde FCOV'un aynı suşu ile ya da farklı suşları ile tekrar enfekte olduğu görülmüştür (52). Dolayısı ile suşlar arasında koruyuculuğun zayıf olması ve virusun yüksek mutasyon yeteneği kediler için yüksek koruyuculuğa sahip aşuların geliştirilmesinin önündeki en büyük engel olarak durmaktadır. Bununla birlikte FCOV taşıyan kedilere 4-7 gün oral GS441524 uygulamasının fekal virus saçılımını engellediği belirlenmiştir (8).

11. Sonuç

Felin enfeksiyöz peritonitis Coronaviruslar tarafından oluşturulan son derece bulaşıcı ve öldürücü bir hastalıktır. Coronavirus enfeksiyonları tüm hayvan ve insanlarda görülmekte olup genellikle gastroentestinal enfeksiyonlar şeklinde seyreder. Ancak virusun yüksek mutasyon yeteneği ve genetik çeşitliliği nedeniyle insanlarda Covid-19'da olduğu gibi mutasyonla daha öldürücü bir enfeksiyona neden olan virusa dönüşebilmektedir. Kedilerin büyük bir bölümü FECV taşımakta ve bu virus çoğunlukla subklinik seyreden basit gastrointestinal enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak virusun mutasyona uğraması sonucu kedilerde FİP'e neden olan FİPV virüsü gelişmektedir. Kedilerde gelişen FİP olguları yaş ve kuru formda seyretmekte olup yaş form karın ve göğüs boşluğunda efüzyonlara neden olan dolaşım yetmezliği, karaciğer hastalıkları ve akciğer hastalıkları ile sık sık karışmaktadır. Kuru form ise sinir sistemini etkileyen hastalıklar ve felin leucoma virus (FeLV), felin immunodeficiency virus (FİV) enfeksiyonları ile sık sık karışmakta ve aynı zamanda miks enfeksiyonlar şeklinde de seyretmektedir (4,24). Dolayısı ile FİP'in teşhisi RT-PCR ile teşhis yapılmaya başlanmasına rağmen hale yeterli düzeyde değildir. Ayrıca yapılan

çalışmalarda molnupravir, GC-376 ve GS441524 gibi antiviral ilaçların tedavide etkinliği kanıtlanırsa da günümüzde kedilerde tedavi için ruhsatlandırılmış ticari bir ilaç mevcut değildir (43,45,51).

Kaynaklar

1. Gökce Hİ, Kahraman MA. Investigations of Adenosine Deaminase and C-reactive Protein in Cats with Felin Infectious Peritonitis. *MAKU Journal of Health Sciences Institute* 2020;8(3):98-107.
2. Takano T, Satoh K, Doki T. Possible Antiviral Activity of 5-Aminolevulinic Acid in Felin Infectious Peritonitis Virus (Felin Coronavirus) Infection. *Front Vet Sci*, 2021;8:647159.
3. Gao YY, Wang Q, Liang XY ve ark. An updated review of felin coronavirus: mind the two biotypes. *Virus Research* 2023;326:1-12.
4. Kipar A, Meli ML. Felin Infectious Peritonitis: Still an Enigma? *Vet Pathol* 2014; 51(2):505-526.
5. Barua, S, Lockyear O, Delmain D, Wang C. Felin Coronavirus: Insights into the Pathogenesis and Diagnosis. Wang L (editör), *Animal Coronaviruses*, 2. ed. Springer protocols Handbooks Almanya: Humana press; 2022;21-53.
6. İleri HA. Türkiye’de evcil kedilerde felin coronavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve moleküler karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2013; Ankara, Türkiye.
7. Zehr JD, Pond SLK, Millet JK ve ark. Natural selection differences detected in key protein domains between non-pathogenic and pathogenic felin coronavirus phenotypes. *Virus evolution*, 2023;9(1):1-16.
8. Addie DD, Bellini F, Covell Ritchie J e ark. Stopping Felin Coronavirus Shedding Prevented Felin Infectious Peritonitis. *Viruses* 2023;15:818.
9. Healey EA, Andre NM, Miller AD, Whittaker GR, Berliner EA. Outbreak of felin infectious peritonitis (FIP) in shelter-housed cats: molecular analysis of the felin coronavirus S1/S2 cleavage site consistent with a ‘circulating virulent–avirulent theory’ of FIP pathogenesis. *JFMS Open Reports* 2022;8(1):1-8.
10. Jones S, Novicoff W, Nadeau J, Evans S. Unlicensed gs-441524-like antiviral therapy can be effective for at home treatment of felin infectious peritonitis. *Animals* 2021;11:2257.
11. Pedersen NC. History of Felin infectious Peritonitis 1963-2022-First description to Successful Treatment. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu> 2022; 1-42 (Erişim tarihi 19 Şubat 2024).

12. Addie DD, Curran S, Bellini F ve ark. Oral Mutian®X stopped faecal felin coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res Vet Sci.* 2020;130:222-229.
13. Tasker S, Addie DD, Egberink H ve ark. Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses*, 2023;15:1847.
14. Addie DD, Belak S, Baucourt-Baralon C ve ark. Feline Infectious Peritonitis ABCD guidelines on prevention and management. *JFMS* 2009;11:594-604.
15. Barker E, Tasker S. Update on feline infectious peritonitis. *In Practice*, 2020;42(7):372-383.
16. Li S, Cui Y, Zhou J, Hou L, Feng X, Liu J. Understanding Feline Infectious Peritonitis: Serotypes, Pathogenicity, and Diagnostic Challenges. *Journal of scientific exploration* 2023;8:1-15.
17. Myrrha LW, Silva FMF, Peternelli EFDO, Junior AS, Resende M, Almeida MRD. The paradox of feline coronavirus pathogenesis: A review. *Adv Virol* 2011;1:1-8.
18. Diaz JV, Poma R. Neurology Neurologic Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Canadian Vet J* 2009;50:1091-1093.
19. Berliner EA. Infectious Disease Management in Animal Shelters, Miller L, Janeczko S, Hurley KF (editörler), 2. ed. New York USA: John Wiley & Sons; 2021;367-392.
20. Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B. Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Vet Microbiol*, 2015;175:157-166.
21. Adaszek Ł, Kalinowski M, Rutkowska Szulczyk M ve ark. Comparison of the sensitivity of rapid tests FCoV Ab (Vet Expert) and PCR in the diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP) in cats with the effusive form of the disease. *Med Weter* 2023;79(3):130-133.
22. Jähne S, Felten S, Bergmann M ve ark. Detection of Feline Coronavirus Variants in Cats without Feline Infectious Peritonitis. *Viruses* 2022;14:1671.
23. Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am: Small Anim Prac.* 2005;35:39-79.
24. Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W. Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Int Med.* 2003;17:781-790.

25. Spencer SE, Knowles T, Ramsey IK, Tasker S. Pyrexia in cats: Retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and influence of prior treatment in 106 referred cases. *JFMS* 2017;19:1123-1130.

26. Moyadee W, Jaroensong T, Roytrakul S, Boonkaewwan C, Rattanasrisomporn J. Characteristic clinical signs and blood parameters in cats with Felin Infectious Peritonitis. *Agriculture and Natural Resources* 2019;53:433-438.

27. De Oliveira TES, Di Santis GW, Headley SA. Epidemiological data and a score-based study of renal, hepatic and cerebral lesions in felin infectious peritonitis. *Semina: Ciências Agrarias* 2017;38(5):3133-3143.

28. Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PPVP. Felin Coronavirus in Multicat Environments. *Vet Clin North Am: Small Anim Prac* 2011;41:1133-1169.

29. Foley JE, Leutenegger C. A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice. *J Vet Int Med* 2001;15:438-444.

30. Bauer BS, Kerr ME, Sandmeyer LS, Grahn BH. Positive immunostaining for felin infectious peritonitis (FIP) in a Sphinx cat with cutaneous lesions and bilateral panuveitis. *Vet. Ophthalmology* 2013;16(1):160-163.

31. Ermakov A, Lipilkina T, Lipilkin P, Popov I. Felin coronavirus infection. *E3S Web of Conferences* 2021;273.

32. Cengiz HB, Gökce Hİ. Kedilerde felin coronavirus (FCoV) infeksiyonunun kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin araştırılması. *Vet J Mehmet Akif Ersoy Uni*, 2021;6(3):127-132.

33. DokuzeYLül B, İzmirli S, Zeynep Telci D ve ark. An Initial Investigation into the Interrelation of Systemic In-flammatory Response Syndrome (SIRS), Felin Coronavirus (FCoV), and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Cats. *Journal of scientific exploration* 2023;31:4-9.

34. Felten S, Hartmann, K. Diagnosis of felin infectious peritonitis: A review of the current literature. *Viruses* 2019;11:1068.

35. Nururrozi A, Ramandani D, Wasissa M, Yanuartono, Indarjulianto S. Serum Biochemistry Profiles in Confirmed Effusive Felin Infectious Peritonitis Cats. *Adv Anim Vet Sci*. 2021;10(1):126-130.

36. Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, Sauter Louis C, Hartmann K. Clinical and laboratory features of cats with felin infectious peritonitis a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *JFMS* 2016;18(4):348-356.

37. Thayer V, Gogolski S, Felten S, Hartmann K, Kennedy M, Olah GA. 2022 AAEP/Every Cat Felin Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *JFMS* 2022;24(9):905-933.

38. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal* 2014;201:133-141.

39. Hartmann K, Binder C, Hirschberger J ve ark. Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. *J Vet Int Med.* 2003;17:781-790.

40. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *JFMS* 2009;11(4):225-258.

41. Horzinek MC, Osterhaus ADME. Archives of Virology The girolofy and Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis Brief Review. *Archives of Virology* 1979;59:1-15.

42. Hsieh LE, Lin CN, Su BL ve ark. Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Research* 2010;88(1):25-30.

43. Delaplace M, Huet H, Gambino A, Le Poder, S. Feline coronavirus antivirals: A review. *Pathogens* 2021;10:1150.

44. Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC ve ark. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS Pathogens* 2016;12(3):1-18.

45. Pedersen NC, Kim Y, Liu H ve ark. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *JFMS* 2018;20(4):378-392.

46. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, Liu H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *JFMS* 2019;21(4):271-281.

47. Taylor SS, Coggins S, Barker EN ve ark. Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020-2022). *JFMS* 2023;19(11):1-26.

48. Malik R. A key role for molnupiravir in the management of cats with FIP in Australia. *Clinical Review* 2022;1-4.

49. Pedersen NC, Jacque N. Alternative treatments for cats with FIP and natural or acquired resistance to GS-441524. <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu> 2021; 1-6 (Erişim tarihi 19 Şubat 2024).

50. Sase O. Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *J Vet Int Med.* 2023;37:1876-1880.

51. Roy M, Jacque N, Novicoff W, Li E, Negash R, Evans SJM. Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*, 2022;11:1209.

52. Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC. Recommendations from workshops of the second international felin coronavirus felin infectious peritonitis symposium. *JFMS* 2004;6(2):125-130.

53. Pedersen NC. Antiviral Drugs for Control of Enzootic Felin Coronavirus Infection in Pedigreed Catteries and why it may not be a good idea. *FECV Infection and control*, 2023; <https://sockfip.org> 1-6 (Erişim tarihi 19 Şubat 2024).

BÖLÜM VII

KANİN İDİYOPATİK EPİLEPSİ

Canine Idiopathic Epilepsy

Güvenç GÖKALP¹

¹(Dr.Öğr.Üyesi), Yozgat Bozok Üniversitesi
Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı, Yozgat, Türkiye
E-mail: guvenc.gokalp@yobu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9249-3567

1. Giriş

Epilepsi, epileptik nöbetlere kalıcı yatkınlık gösteren komplike bir nörolojik hastalıktır. Klinik bağlamda, bu tanım genellikle 24 saatten daha uzun aralıklarla en az iki kez tetiklenmeyen epileptik nöbet öyküsü olması halinde kullanılmaktadır (1). Epilepsi, şiddetli derecede senkronize nöbetler şeklinde ortaya çıkan nöral aktivite, geçici davranış değişikliklerine neden olmaktadır. Köpeklerin, hastalıkları ve fenotipleri hakkında kolaylıkla elde edilebilecek bilgilerin olması nedeniyle epileptik köpeklerin, insanlardaki epilepsi çalışmaları için uygun bir hayvan modeli olabileceği düşünülmektedir (2). Veteriner hekimlikte, idiyopatik epilepsi olarak da adlandırılan primer epilepsi, altta yatan yapısal beyin lezyonu veya diğer nörolojik bulgular olmadan kronik tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmaktadır (3). Epilepsi, bir alt tipi olarak idiyopatik epilepsi, şüpheli bir genetik etiopatogenez dışında herhangi bir etiopatogenezin yokluğunda tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmaktadır (4). İnsan ve köpek epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sine idiyopatik epilepsi tanısı konulmaktadır. Bunların %30-40'ı antiepileptik ilaç tedavilerine direnç göstermektedir. Bu nedenle, idiyopatik epilepsi için alternatif veya tamamlayıcı tedavi seçenekleri üzerine araştırmaların yapılması hem insanlar hem de köpekler için klinik açıdan önem arz etmektedir (5). Kanin idiyopatik epilepsi, köpeklerde en sık görülen kronik nörolojik hastalıktır ve genel köpek popülasyonunda tahmini prevalansı %0,6-%0,75'tir. Kanin idiyopatik epilepsi vakaları erken

yaşta teşhis edilmekte, hastalık genellikle ömür boyu sürmekte ve nadiren iyileşme görülmektedir. Kanin idiyopatik epilepsisi etkilenen köpeklerin yanı sıra hayvan sahiplerinin de yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olabilen karmaşık beyin merkezli bir hastalıktır (6). Son on yılda yapılan araştırmalarda, psikiyatrik ve bilişsel komorbiditeler veteriner hekimlik tıbbında da giderek daha fazla kabul görmektedir (7). Tarihsel olarak, köpek idiyopatik epilepsisi üzerine yapılan araştırmalarda ise öncelikle durumun teşhisi ve terapötik yönetimine odaklanıldığı, ancak son zamanlarda idiyopatik epilepsisi olan köpeklerin sahipleri üzerindeki etkileri konusundaki farkındalığın da değerlendirildiği bilinmektedir (8).

2. Etiyoloji

Köpeklerde epilepsinin temel etiyolojik yaklaşımına göre primer veya genetik epilepsi (idiyopatik epilepsi), yapısal epilepsi, reaktif nöbetler ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak sınıflandırılması yapılmaktadır (3). Ayrıca, idiyopatik epilepsi genetik epilepsi, şüpheli genetik epilepsi ve nedeni bilinmeyen epilepsi olarak da sınıflandırılır. Genetik veya şüpheli genetik epilepsi olarak tanımlanan tipleri genetik ve aile analizleri gerektirmektedir (9). Anatomik yapılar, fonksiyonel bağlantılar, nörotransmisyon ve inflamasyon süreçlerinin tümü epilepsinin ve komorbid hastalıklarının etiyolojisinde ve bu hastalıkların ilerlemesinde rol oynamaktadır (7). Reaktif nöbetlerin sistemik metabolik bozukluklardan (örn. hipoglisemi, elektrolit bozuklukları, hepatik ensefalopati ile sonuçlanan portosistemik şant) veya zehirlenmelerden (örn. karbamatlar, organofosfatlar, kurşun zehirlenmesi, etilen glikol toksisitesi, metaldehit, striknin) kaynaklanabileceği öngörülmektedir. Yapılan bir çalışmada, reaktif nöbetlerin en sık görülen nedenleri arasında zehirlenmeler ile hipoglisemi tespit edilmiştir (10). Etiyolojik dağılım birtakım veriler kullanılarak değerlendirilmektedir. Cinsiyet, nörolojik bulguların varlığı (nöbet hariç), spesifik nöbet paterni (izole nöbet, küme nöbeti veya status epileptikus), nöbet tipi (fokal veya jeneralize), vücut ağırlığı, ilk nöbetin başlangıcındaki hayvanın yaşı ve kliniğe ilk başvurudaki nöbetlerin sıklık durumu gözönünde bulundurulmaktadır (11). Nöbet başlangıcının en çok 1 ile 3 yaş arasında olduğu, etkilenen köpeklerde dişilerin erkeklere oranlara daha fazla görüldüğü, Nöbet tiplerinde generalize olan fokal nöbetlerin, fokal veya generalize nöbet tiplerinden daha fazla şekillendiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (10). Primer epilepsinin 5 yaşından sonra köpeklerde daha az geliştiği düşünülse de bu kategorideki köpeklerde yapısal beyin hastalığı olmaksızın nöbet geçirenlerin oranı bildirilmemiştir. Yaşa göre etiyolojinin sınıflandırılmasında, epilepsi

tipleri (primer veya sekonder) ile neoplazi veya diğer hastalıkların varlığı değerlendirilmektedir (12). İdiyopatik epilepsinin başlangıcının 5 yaşından küçük ve 6 yaşına kadar olan köpeklerde yaygın olarak görüldüğü, birçok köpek ırkının ise epilepsi açısından yüksek risk taşıdığı özellikle safkan köpeklerde prevalansın daha da arttığı bilinmektedir (13).

3. Klinik Bulgular

Epileptik nöbetler, motorik, otonomik veya davranışsal özelliklerle veya bunların bazı kombinasyonlarıyla sekonder, ani, kısa süreli ve geçici özelliklerle karakterize edilebilmektedir (14). İdiyopatik epilepsili köpeklerde korku, anksiyete ve saldırganlık gibi komorbid davranışsal durumların prevalansı, diğer köpeklere kıyasla daha yüksektir. Hayvan sahiplerinin katıldığı anketlere göre nötotipik özellik taşıyan bu köpeklerde genellikle hem nöbet öncesi hem de nöbet esnasında artan davranışsal anksiyete bildirilmektedir (4). Köpeklerde tipik bir epileptik nöbetin seyri üç farklı aşamaya ayrılmaktadır. Bir epileptik nöbet genellikle hayvan sahibi tarafından her zaman fark edilemeyebilen preiktal faz ile başlamakta ve bunu iktal faz takip etmektedir. Nöbet sonrası olan postiktal faz ise son aşama olarak kabul görmektedir. Postiktal fazda geçici merkezi sinir sistem anormallikleri sergilenmektedir (15). İdiyopatik epilepsili köpeklerdeki klinik bulguların analizini nöbet başlangıç yaşı, nöbetlerin şiddeti, elde edilen anormal nörolojik muayene bulgularının yanında intrakraniyal yapısal lezyonlarla varlığının ortaya konulması içermektedir (3). İdiyopatik epilepsili köpeklerin yaklaşık %38 ile %77'sinde, 24 saat içinde iki veya daha fazla nöbetin meydana gelmesini ifade eden küme nöbetleri görülebilmektedir. Bu durum remisyon oranını ve hayatta kalma süresini yansıtacak şekilde prognostik bir faktör olarak kullanılabilir. İdiyopatik epilepsili köpeklerde küme nöbetlerinin sıklığı, remisyon oranı ve hayatta kalma süresi ile negatif ilişkili olduğu düşünülmektedir (16). Birçok köpek ırkında, fokal epileptik nöbetler, şüpheli bir genetik altyapı veya 6 ay ile 6 yaş arasında klinik başlangıcı olan yapısal epilepsi belirtisi olmaması ile karakterize edilen idiyopatik epilepside yaygın olarak görülmektedir. Fokal epileptik nöbetler, motor, otonomik veya davranışsal belirtiler gibi generalize veya bölgesel belirtileri veya her ikisini de temsil etmektedir. Bunlar arasında, stereotipik kas kasılması veya otomatizm gibi temel motorik olaylar da karakterizedir. Fokal epileptik nöbetler de fokal motor nöbetler olarak adlandırılmaktadır (17). İdiyopatik epilepsisi olan köpeklerin ortalama olarak üçte ikisinde davranışsal bozukluklar tespit edilmiştir. İdiyopatik epilepsili köpeklerde korku ve anksiyete ile ilişkili davranışlarla birlikte bilişsel bozulma, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gözlenmektedir (7). Köpek sahipleri

tarafından genellikle bildirilen ilk üç davranış değişikliği huzursuzluk, sarılma ve korku iken bunları takip eden değişiklikler ise tutunma, aşırı aktivite ve tedirgin uyku olmaktadır. Epilepside klinik belirtilerinin nöbet oluşmadan önce en önemli stres faktörünün anksiyete olduğu ve bu durumun köpeklerde duygusal durum değişikliklerini de tetikleyebildiği bildirilmektedir (18).

4. Tanı

Ayrıntılı anamnez, klinik nöbet aktivitesinin tanımı, fiziksel ve nörolojik muayeneler, idiyopatik epilepsi tanısı için temel oluşturmaktadır. Kan testleri ve idrar analizlerinden elde edilen verilerin yanında, nöbetlere neden olabilecek toksik ve metabolik etiyolojilerin ekarte edilmesi tanıda yardımcı olacaktır. Yapısal epilepsinin eliminasyonu için de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi kullanılmaktadır (19). İdiyopatik epilepsi tanısında kullanılan BOS analizlerinde epileptik olguyu tetikleyebilecek *Distemper*, *Boriella* spp., *Ehrlichia canis*, *Bartonella* spp., *Blastomyces* spp., *Cryptococcus* spp., *Neospora* spp. ve *Toxoplasma* spp. gibi enfeksiyöz etkenlerin antijenik titrelerine bakılmaktadır (20). Beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) rutin olarak idiyopatik epilepsi için önemli bir tanısal adım olarak kullanılmakta ve tanı normal yapısal beyin MRG görüntüsü ile hastalık belirtisi gösteren vakaların MRG görüntülerinin karşılaştırmasına dayandırılmaktadır (21). İdiyopatik epilepsili köpekler, Uluslararası Veteriner Epilepsi Görev Gücü tarafından belirlenen kademeli güven düzeyine sahip tanı kriterleri kullanılarak sınıflandırılmaktadır (22). İdiyopatik epilepsi tanısı için bu kriterler, diğer nöbet bozukluklarının elimine edilmesine dayalı kullanılmaktadır. Nöbet aktivitesinin açık bir nedeni belirlenmeden tüm muayenelerin sonunda idiyopatik epilepsi tanısı konulmaktadır (23). İdiyopatik epilepsi (İE) tanısı için kriterler üç kademeli bir sistemde tanımlanmıştır. Kademe I güven düzeyi, en az 24 saat arayla meydana gelen iki veya daha fazla provoke edilmemiş epileptik nöbet öyküsüne, epileptik nöbet başlangıcındaki yaşı altı ay ile altı yıl arasında olmasına, inter-iktal fizik ve nörolojik muayenenin belirgin olmamasına, kan testleri ve idrar analizinde önemli bir anormallik olmamasına dayanmaktadır. Kademe II güven düzeyi, Kademe I'de listelenen faktörlere ve önem arz etmeyen açlık ve tokluk safra asitlerine, MRG ve BOS analizlerine dayanmaktadır. Kademe III güven düzeyi, Kademe I ve II'de listelenen faktörlere ve Nöbet sonrası değerlendirilen karakteristik elektroensefalografik anormalliklerin tanımlanmasına dayanmaktadır (10). Davranışsal tanı açısından elde edilen bulgular, köpekler ile sahipleri arasında

yaşanan olumsuz etkileşimleri, sosyal izolasyon ve uyku yoksunluğu gibi yaşam tarzında meydana gelen değişiklikleri içermektedir. Bu tarz etkileşimler idiyopatik epilepsili köpeklerde nöbet sıklığı ile ilişkilendirilmektedir (8). Prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi idiyopatik epilepsinin teşhisini hızlandırabilecek ve tedaviye karşı erken dönem direncin oluşmasının engellenmesinde pozitif bir zemin oluşturabilecektir (2).

5. Tedavi

Köpeklerde epilepsi, fenotipik, epidemiyolojik, klinik ve farmakolojik benzerlikler nedeniyle insanlardaki epilepsi çalışmaları için uygun bir hayvan modeli olarak kabul edilmektedir. Tedaviye direnç kısmında köpeklerde epileptik hastaların %30 ile 40'ı mevcut tedavilere direnç göstermektedir. Tedavi edilemeyen vakalarda nöbet sıklığında ve nöbet şiddetinde artışlar söz konusu olacağından kalıcı hasara ve hatta erken ölüme neden olabilecek riskler oluşturabilmektedir (2). Epilepsi hastalığının yönetiminin amaçları sadece nöbet sıklığı ve şiddetinin tedavisini değil, aynı zamanda komorbiditelerde iyileşme ve yan etkilerde azalmanın yanı sıra kapsamlı bir hasta sahibi eğitimini de içermektedir (15). Geçmişten bugünüme, köpek idiyopatik epilepsisi üzerine yapılan araştırmalar öncelikle durumun teşhisi ile uygun terapötik yöntemlere odaklanmıştır. Epilepsi tedavileri için potansiyel olarak yüksek aylık maliyetlere ve köpek sahiplerinin tedaviye gösterdikleri emeğe ve harcadıkları zamana rağmen, çoğu zaman bu çabalar başarısızlıkla sonuçlanabilmekte ve yeterli düzeyde nöbet kontrolü sağlanamayabilmektedir (8).

Köpek epilepsisi genellikle ömür boyu sürebilen bir hastalıktır ve ömür boyu tedavi gerektirebilir. Terapötik başarı, tedavi öncesi en uzun nöbetler arası aralığın üç katından fazla süreyle ve en az üç ay süreyle nöbet geçirmeme olarak tanımlanmıştır (24). Kısmi terapötik başarı ise grup nöbetlerinin veya status epileptikusun önlenmesi; tedavi öncesi nöbet sıklığına göre nöbet sıklığının ve nöbet şiddetinin azalması olarak tanımlanmaktadır (6). Daha etkili ve tolere edilebilir bir köpek epilepsisi tedavisi için çok sayıda anti-nöbet ilaçlar denenmiştir. Köpek epilepsisi için başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilen köpeklerin yüzdesi %6-85 arasında değişmektedir. Tedavinin mümkün olduğunca etkili olabilmesi ve ilaç direnci riskinin azaltılması için hasta sahiplerin tedavi sürecine uyum göstermesi gerekmektedir. Epilepsili köpeklerin yaklaşık %40'ına nöbet kontrolünün sağlanamaması nedeniyle ötenazi yapılmaktadır (22). Antiepileptik ilaçlar, nöbet sıklığını en az %50 oranında azaltarak ve ilaca bağlı yan etkilerden kaçınarak epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Fenobarbital ve potasyum bromür epilepsisi olan köpekler

için ilk tercih edilen ilaçlardır. Fenobarbital, epilepsili köpeklerin %60 ile 80'inde monoterapötik bir ajan olarak etkili olmaktadır. Mevcut bir fenobarbital tedavisine potasyum bromür eklenebileceği bildirilmiştir. Nöbet kontrolü açısından fenobarbital dozajı azaltılabilmekte veya uygulama tamamen kesilebilmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlara yanıt vermeyen refraktör nöbetlerin varlığı levetirasetam veya zonisamid eklenerek kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır (16). Yapılan çalışmalar, antiepileptik ilaçların pulsatil dozajlarının preiktal belirtiler görüldüğünde veya bir nöbetten sonra antiepileptik ilaçların verilmesinin antiepileptik ilaç toleransının ve ilaç etkinliğini artırılmasında potansiyel öneme sahip olduğu görülmektedir. Yaklaşan nöbetleri öngörebilme veya yaklaşan bir nöbet olayını baskılamak için pulsatil tarzda antiepileptik ilaçların kullanılması hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır (18). Potasyum bromür genellikle iyi tolere edilir ve nadir olan yan etkileri polidipsi, polifaji ve hafif derecede ataksidir. Levetirasetam, köpeklerde fenobarbital ile refrakter nöbetleri kontrol etmek için kullanılan ek antiepileptik ajanlardan biridir ve levetirasetamın uzun süreli kullanımı hafif derecelerde yan etki gösterdiği ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Zonisamidin ise hafif sedasyon, kusma ve generalize ataksi gibi yan etkilere sahip olduğu ancak bu yan etkilerin vakaların sadece %10'unda görülebildiği belirtilmiştir (25). Ayrıca, ilaç uygulamalarında fenobarbitalinin, levetirasetamın yanında zonisamidin, potasyum bromür, gabapentin ve topiramata birlikte kullanımları, levetirasetamın ise zonisamidin, potasyum bromür, gabapentin ve topiramata birlikte kullanımları bildirilmiştir (26).

Tablo 1. Köpeklerde antiepileptik ilaçların kullanım dozları(mg/kg) (16).

	0. Hafta	6. Hafta	7. Hafta	8. Hafta	9. Hafta	10. Hafta	11. Hafta	12. Hafta	17. Hafta	20. Hafta	22. Hafta	
A	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	4 BID	2 BID	
B	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	40 SID	28 BID	28 BID	40 SID
C	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	20 TID	-	
D	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	10 BID	15 BID	15 BID	-

A: Fenobarbital; B: Potasyum bromür; C: Levetirasetam; D: Zonisamid
SID: Günde 1 kez ; BID: Günde 2 kez; TID: Günde 3 kez

Son on yılda, beslenmenin kanin idiyopatik epilepsi tedavisinde kullanılması yönünde giderek artan bilimsel verilere dayanan bir yaklaşım söz konusudur. Ayrıca, diyet kaynaklı hem beynin enerji kaynağı olabilecek hem de bir dizi anti-enflamatuar ve nöroprotektif faktörleri içeren ek tedavi seçeneği bulunmaktadır. Nöbet önleyici etkileri olan bir diyetin seçilmesi, prokonvülsan mediatörlerin risklerinden kaçınılabilmenin yanı sıra kanin idiyopatik epilepsi tedavisinde kullanılan nöbet önleyici ilaç uygulamalarına yardımcı olabilmektedir (27). Epilepsili köpeklerde epileptik nöbetlerin sıklığının azaltılması için beslenmenin etkinliğinin değerlendirilmesi yönünde klasik ketojenik diyet uygulamasının tek başına yeterli olamayacağı, ketojenik diyetin yanında orta zincirli trigliseritlerin kullanılması gerekliliği önerilmektedir (28). Klinik etkisi açısından diyet olarak orta zincirli trigliseritlerin bozulmuş biyoenerjetik, sinirsel uyarılabilirlik ve tetiklenen nöbetler üzerinde oldukça önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (24). Bir çalışmada, ilaç tedavisine dirençli idiyopatik epilepsisi olan köpeklerde nöbetlerin kontrolü için yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyetin etkinliği, köpeklerde bilişsel işlev bozukluğunun tedavisi için geliştirilen orta zincirli trigliserit bazlı bir diyetin etkinliği karşılaştırılmış, sonuç olarak orta zincirli trigliserit içeren diyetin uygulandığı köpeklerde nöbet sıklığının ve aylık nöbetli gün sayısının azaldığı belirtilmiştir (25).

6. Genetik Yatkınlık

Genetik epilepsi terimi, bilinen veya kuvvetle şüphelenilen bir genetik kusurun veya kusurların doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ve epileptik nöbetlerin primer klinik belirtisi olduğu epilepsiyi ifade etmek için kullanılmaktadır. Genetik epilepsiler genellikle tanımlanabilir yapısal beyin lezyonları veya diğer nörolojik defisitlerinin olmadığı ve yaşa bağlı epileptik başlangıcın olabileceği bir epileptik form olarak varsayılmaktadır (10). İnteriktal nörolojik muayeneleri normal olan, yapısal veya metabolik bozukluğu bulunmayan ve olası genetik yatkınlığı olan, hem fokal hem de generalize nöbetleri olan epileptik köpekler bu sınıflandırmaya dahil edilmelidir (3). Epilepsili köpeklerde birçok vaka arasında yapılan değerlendirmelerde safkan ırka sahip köpeklerin oranı yaklaşık olarak %80, melez ırka sahip köpeklerin ise %20 olarak belirlenmiştir (14). Bazı ırklarda idiyopatik veya primer epilepsinin yüksek prevalansı nedeniyle, birçok safkan köpek için ailesel yatkınlık ve hastalık kökenli genetik bileşenlerden şüphelenilmektedir (3). Son on yılda, kanıtlanmış veya şüpheli genetik geçmişi olan idiyopatik epilepsi, klinik özelliklere ve genetik yönlere odaklanan çoğu çalışma ile bir dizi köpek ırkı üzerinden rapor

edilmiştir (21). Yapılan bir çalışmada, Labrador retriever, Staffordshire Bull Teriyer ve Jack Russel Teriyerler gibi safkan köpek ırklarının epilepsi tanısı konulan birçok köpek ırkı arasında en çok etkilenen ırklar olduğu bildirilmiştir (15). İdiyopatik epilepsili köpeklerde belirli ırklarda epidemiyolojik popülasyon prevalans çalışmaları yapılmış, Labrador retriever, Belçika çoban köpeği, Basset Boxer, Irish wolfhound, İngiliz Springer spaniyel, Bernese dağ köpeği, Standart poodle, Border koli, Avustralya çoban köpeği, Border teriyer gibi safkan köpek ırkları tespit edilmiştir. Bu ırklar kalıtsal kaynaklı epilepsi modeli için örnek oluşturmaktadır (29). Bu çalışmalara benzer şekilde epileptik özellik taşıyan 57 köpek ırkından örneklemeler yapıldıktan sonra epilepsili en yaygın ilk dört ırkın Border collie, Sibiryalı kurdu, Alman çoban köpeği ve Golden retriever olduğu tespit edilmiştir (18). Köpeklerde genetik kaynaklı epilepsi, otozomal resesif kalıtım modeli ile belirlenmiştir. Epileptik vakalarda yapılan araştırmalarda yatkınlığı artırabilecek riskli allellere ve haplotiplere rastanılmıştır (30). Bununla birlikte, bir çalışmada köpek epilepsisinde nedensel bir gen mutasyonu ailesel juvenil epilepsi ile Lagotto Romagnolo ırkı köpeklerde ve otozomal resesif progresif miyoklonus epilepsi ile de minyatür, tel tüylü Dachshund'ların vakalarında tanımlanmaktadır. Ayrıca, Belçika Çoban köpeklerinde idiyopatik epilepsiye yatkınlığı arttırabilecek risk taşıyan bir lokus tanımlanmıştır (3). Bu yönde yapılan bir araştırmada ise idiyopatik epilepsili Belçika çoban köpeklerinde epileptik durumu tetikleyebilecek LGI2 ve ADAM23 gen mutasyonlarının varlığı bildirilmiştir (9).

7. Sonuç

Epilepsi yalnız başına bir hastalık değil, çok çeşitli klinik belirtiler, başlangıç yaşı ve altta yatan nedenlerle karakterize edilen bir dizi bozukluklardır. Epilepsili köpekler genellikle ömür boyu terapi altında ve evcil hayvan sahiplerinin onlara göstereceği bağlılıkla yaşamlarını sürdürebilmektedir. Yaşam kalitesinin artması ve terapötik başarı bu koşulların sağlanması ile ilintilidir. Epilepsi ile ilgili araştırmaların son on yılı, köpek epilepsi hastalarında komorbid davranışsal ve bilişsel değişikliklere ilişkin değerli bilgiler sağlamaktadır. Nöbetlerin daha güvenli ve daha etkili kontrol alınmasında uygulanan tedavi yöntemleri çeşitlilik kazanmıştır. Bunun yanında hem kalıtsal hem de edinsel köpek epilepsilerinin asıl nedenlerinin araştırılmasına devam edilmektedir. Köpeklerdeki epilepsinin uzun vadeli ve çeşitli tedavi protokollerinin başarıya ulaşması, insanlardaki epilepsinin iyileştirilmesine doğrudan etki edebilecek bir canlı modeli oluşturabilecektir.

Kaynaklar

1. Hall R, Labruyere J, Volk H, Cardy TJ. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Vet Rec.* 2020;187(10):e89.
2. García-Gracia M, Moreno-Martinez L, Hernaiz A, et al. Analysis of Plasma-Derived Exosomal MicroRNAs as Potential Biomarkers for Canine Idiopathic Epilepsy. *Animals (Basel).* 2024;14(2):252.
3. Uriarte A, Maestro Saiz I. Canine versus human epilepsy: are we up to date? *J Small Anim Pract.* 2016;(3):115-2.
4. Folkard E, Niel L, Gaitero L, James FMK. Tools and techniques for classifying behaviours in canine epilepsy. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1211515.
5. García-Belenguer S, Grasa L, Palacio J, Moral J, Rosado B. Effect of a Ketogenic Medium Chain Triglyceride-Enriched Diet on the Fecal Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: A Pilot Study. *Vet. Sci.* 2023; 10, 245.
6. Griffin S, Stabile F, De Risio L. Cross Sectional Survey of Canine Idiopathic Epilepsy Management in Primary Care in the United Kingdom. *Front. Vet. Sci.* 2022;9:907313.
7. Peek SI, Meller S, Twele F, Packer RMA, Volk HA. Epilepsy is more than a simple seizure disorder: Parallels between human and canine cognitive and behavioural comorbidities. *The Vet J.* 2024;1(1): 1-7.
8. Pergande AE, Belshaw Z, Volk HA. “We have a ticking time bomb”: a qualitative exploration of the impact of canine epilepsy on dog owners living in England. *BMC Vet Res.* 2020;16:443.
9. Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, Yu Y, Wada M, Kuwabara T, et al. Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):248.
10. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 2015;11:148.
11. Park S, Jeong Y, Yun T, Jung D, Chang D, Kang J, et al. A Retrospective Study on Canine Epilepsy: Etiological Distribution, Therapeutic Outcome, and Survival Time. *J Vet Clin.* 2019;36:150-154.
12. Ghormley TM, Feldman DG, Cook JR Jr. Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2015; 246(4):447-50.
13. Potschka H, Fischer A, von Rügen EL, Hülsmeier V, Baumgärtner W. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia.* 2013;54(4):571-9.

14. Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: Etiology, diagnostic testing, and clinical management. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2525-2535.

15. Kähn C, Meyerhoff N, Meller S, Nessler JN, Volk HA, Charalambous M. The Postictal Phase in Canine Idiopathic Epilepsy: Semiology, Management, and Impact on the Quality of Life from the Owners' Perspective. *Animals* 2024;14:103.

16. Kim YM, Kim JH. Successful Long-Term Management of Pharmaco-resistant Idiopathic Epilepsy in a French Bulldog. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2020;18:58-63.

17. Yu Y, Hasegawa D, Kanazono S, Saito M. Clinical characterization of epileptic seizures in Pomeranians with idiopathic epilepsy or epilepsy of unknown cause. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2113-2122.18.

18. Finnegan SL, Volk HA, Asher L, Daley M, Packer RMA. Investigating the potential for seizure prediction in dogs with idiopathic epilepsy: owner-reported prodromal changes and seizure triggers. *Vet Rec.* 2020;22;187(4):152.

19. Utsugi S, Saito M, Sato T, Kunimi M. Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2020; 25;187(2):67.

20. Kang S, Koo Y, Yun T, et al. Serum concentrations of complement C3 and C4 in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2024;1-9.

21. Beckmann KM, Wang-Leandro A, Steen F, et al. Diffusion tensor-based analysis of white matter in dogs with idiopathic epilepsy. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:13255.

22. Booth S, Meller S, Packer RMA, et al. Owner compliance in canine epilepsy. *Vet Rec.* 2021;e16.

23. Kinsey N, Belanger JM, Mandigers PJJ, et al. Idiopathic Epilepsy Risk Allele Trends in Belgian Tervuren: A Longitudinal Genetic Analysis. *Genes* 2024;15:114.

24. Potschka H, Fischer A, Löscher W, Volk HA. Pathophysiology of drug-resistant canine epilepsy. *Vet J.* 2023; 296-297:105990.

25. Podell M, Volk HA, Berendt M, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med* 2016;30:477-490.

26. Cameron S, Grady KM, Kent SP, Sousa MM. Mild to moderate increases in activity are associated with increased seizure incidence in dogs with idiopathic epilepsy receiving anti-epileptic drugs. *J Small Anim Pract.* 2023;64(10):611-618.

27. Verdoodt F, Watanangura A, Bhatti SFM, et al. The role of nutrition in canine idiopathic epilepsy management: Fact or fiction?. *Vet J.* 2022;290:105917.
28. Nakatsuka K, Zanghi B, Hasegawa D. Efficacy evaluation of a commercially available MCT enriched therapeutic diet on dogs with idiopathic epilepsy treated with zonisamide: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover dietary preliminary study. *BMC Vet Res.* 2023;19(1):145.
29. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 2015;28(11):182.
30. Plonek M, Diaz-Espineira MM, Stassen QEM, Santifort KM, Leegwater PAJ, Mandigers PJJ. Phenotypic characterization of idiopathic epilepsy and epilepsy of unknown cause in Irish Setters. *Front Vet Sci.* 2022;9:1066094.

BÖLÜM VIII

KEDİ VE KÖPEKLERDE PANKREAS HASTALIKLARINDA TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Diagnosis and Treatment Methods of Pancreatic Diseases in Cats and Dogs

Murat EFE¹ & Ahmet Cihat TUNÇ¹

¹(Yük. Lis. Öğr.), Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları A.D, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: vetmurat.efe@gmail.com
ORCID: 0009-0009-2775-1043

¹(Dr. Öğr. Üyesi) Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları A.D, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: cihattunc@aku.edu.tr
ORCID: 0000-0002-6296-6762

1. Giriş

Pankreas hem endokrin salgı (iç salgı) hem de ekzokrin salgı (dış salgı) yapan bir organdır. (1) Ekzokrin kısmı, asinar hücreleri tarafından pankreas dokusunun büyük bir bölümünü (%90) oluşturur. Endokrin kısmı, endokrin adacıkları (langerhans adacıkları) tarafından pankreas dokusunun geriye kalan kısmını (%10) oluşturur. Ekzokrin pankreasın esas işlevi duodenum içerisine sindirim enzimlerini, bikarbonat sekresyonunu ve intrinsik faktör (IF) salgılamaktır. İleumda B12 vitamini absorpsiyonu için gerekli olan IF kedilerde sadece pankreasta salgılanmaktadır. Köpeklerde ise IF ana kaynağı pankreas olsa da gastrik mukozadan da salgılanmaktadır. (2) Pankreasın ekzokrin salgısı 3 ana tip besinin (proteinler, karbonhidratlar ve yağlar) sindirilmesi için gereken enzimleri içerisinde bulundurur. Sindirim

enzimlerinden ayrı olarak mideden duodenuma boşaltılan asit kimusun nötralle edilmesinde büyük rolü bulunan HCO_3^- iyonlarını da içerisinde bulundurmaktadır. Bikarbonat salgısı asinüslerden çıkan kanallardan salgılanmaktadır. Ekzokrin kısımdan salgılanan enzimlerden proteinleri sindiren enzimlerin (proteolitik) en önemlileri; tripsin, kimotripsin ve karboksipolipeptidaz'dır. Bunlar arasında en fazla bulunan tripsin enzimidir. Karbonhidratlara etkili olan enzim (amilolitik) pankreatik amilazdır. Yağların sindiriminde salgılanan enzimler ise (lipolitik); lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz'dır. Endokrin kısımdan, langerhans adacıkları tarafından salgılanan hormonlar ise; insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarıdır. (4) Ekzokrin pankreasın yangısal bozuklukları, akut ve kronik pankreatitis olarak ikiye ayrılır. Yetersizliği de ekzokrin pankreas yetmezliği (EPI) olarak adlandırılan sindirim enzimlerinin üretimi ve salgılanmasının azalmasıdır. Yangısal olmayan pankreas hastalıkları ise diabetes mellitus, neoplazi ve atrofi olarak sınıflandırılmaktadır. Pankreatitis'in hipoinsülinomaya sebep olabileceğinden ve langerhans adacıklarında hasara yol açabileceğinden diabetes mellitus ile aralarında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. (1)

2. Pankreas Anatomisi

Pankreas kranial abdomen içerisinde, colon transversum ile midenin curvatura major'u arasında sol lobu, duodenumun proximal kısmının yanında ise sağ lobu seyrederek şekilde yer almaktadır. (2) Pankreasın gövdesi corpus pancreatis, sağ lobu lobus pancreatis dexter, sol lobu lobus pancreatis sinister olarak adlandırılmaktadır. Karnivorlarda pankreas ince ve gövdesinden çıkan iki kolun oluşturduğu "V" şeklinde yer almaktadır. Kedi ve köpeklerde v.portae tarafından çentiklenmiş biçimdedir. Sol lob daha kısa ve daha kalındır. Sağ lob ise daha uzundur. Kedi ve köpeklerin pankreasları iki kanala sahiptir. (5) Ancak bazı kedilerde bir tane pankreatik kanal bulunabilir. (4) Ductus pancreaticus çoğunlukla bezin ventral kısmından çıkar ve duodenumdaki papilla duodeni major üzerinde safra kanalıyla birlikte ya da onun yakınına açılır. Ductus pancreaticus accessorius pankreasın dorsal kısmından çıkar ve papilla duodeni minor üzerinde açılır. Pankreas kan ihtiyacını, a.coeliaca ve a.mesenterica cranialis'ten karşılar. Sağ lob, a.hepatica'nın dalı olan a.pancreatico duodenalis cranialis'ten vaskülerize edilir. Sol lob ve gövde ise, a.linealis ve a.mesenterica cranialis'in dalı olan a. pancreatico duodenalis caudalis tarafından vaskülerize edilir. Pankreasın innervasyonu; parasempatik lifler, truncus vagalis dorsalis'ten, sempatik lifler, plexus solaris'ten sağlanır. (5)

3. Pankreas Fizyolojisi

Pankreatik salgıyı uyaran faktörler; yemek yeme düşüncesi, midenin gıda ile dolması ve en etkili olarak da ince bağırsağın lümeninde protein ve yağ içeriğinin varlığı olarak sayılabilir.(2) Duodenumda kısmen sindirilmiş gıda varlığına cevap olarak salgılanan kolesistokinin, pankreatik enzimlerin salınmasını uyarır.(4) Pankreas salgısı inorganik maddeler içermektedir. Bunlar; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor, demir gibi bileşikler ve bikarbonat, karbonat, klorür ve fosfat gibi anyonlardır. Mideden gelen kimus içeriği asidiktir. Bağırsak enzimleri asidik ortamda çalışamayacağından, pankreastan salgılanan bu elektrolitler bağırsak ortamını alkali hale getirerek enzimler için gereken pH'yı sağlamaktadır.(6) Proteolitik enzimler pankreastan sentez edildiklerinde, tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz olarak inaktif formda bulunmaktadır. Bağırsak kanalına salınır salınmaz aktiveleşirler. Tripsinojen, enterokinaz enzimi ile aktif tripsine dönüştürülür. Bağırsak lümenindeki aktif tripsin, tripsinojeni otokatalitik olarak aktiveleştirebilir. Kimotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz da tripsin ile temaslarından sonra aktif hale geçerler. (4,5) Pankreas salgılarındaki amilaz ve lipaz hariç geriye kalan proteolitik enzimler bağırsağa dökülünceye kadar inaktif durumda olmaları büyük önem taşımaktadır. Çünkü tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendi dokusunu tahrip ederler.(7) Pankreasın tahribatı ve kendisini sindirmesini önlemek için de, asinüslerde proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü denilen bir madde daha salgırlar. Bu madde tripsinin bağırsak lümenine dökülene kadar inaktif kalmasını sağlar. Böylece tripsin inaktif halde kaldığı için diğer proteolitik enzimlerin de aktiveleşmesini önler.(5) Pankreas ağır şekilde tahrip olursa veya kanallarında tıkanma olursa, hasar alan kısmında fazla miktarda enzim birikir. Böyle bir durum gerçekleştiğinde tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı bağırsak lümenine dökülmeden aktive olur ve birkaç saat içerisinde tüm pankreası tamamen sindirebilir. Bunun sonucunda akut pankreatitis gelişir.(7)

4. Pankreatitis

Kedi ve köpeklerde ekzokrin pankreasın bozuklukları klinik pratikte yaygın görülen durumlar arasında olup, pankreatit en yaygın ekzokrin pankreas bozukluğu olarak dikkat çekmektedir.(8) Pankreatit terimi, ekzokrin pankreasın yangısı anlamına gelmektedir. Ekzokrin pankreasın nekroz (nekrotizan pankreatit veya akut pankreatit) veya fibrosiz (kronik pankreatit) gibi geri dönüşü zor olan yapısal değişikliklerle karakterize hastalıkları da içerecek şekilde anlamı genişletilebilir.(9,10) Kedi ve köpeklerde yaş, cins ve cinsiyet fark etmeksizin

pankreatit görülebilir.(8) Pankreatitin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte özgün olmayan klinik belirtiler yüzünden teşhis edilmesi de güç olmaktadır.(10) Vakaların çoğunda pankreatit kedi ve köpeklerde idiyopatik olarak görüldüğü kabul edilmektedir. Ancak bazı patolojik durumlar (örneğin; hipertrigliseridemi, endokrin hastalıklar, ilaç reaksiyonları, cerrahi müdahaleler, enfeksiyöz etkenler ve diyet gibi faktörler) köpeklerde pankreatiti tetikleyen risk faktörleridir.(8) Kedilerde risk faktörleri (triaditis, kolanjit, IBD, enfeksiyöz etkenler olarak toxoplazmozis, FIP ve FIV) köpeklere göre daha az tanımlanmıştır.(4) Kalıcı histopatolojik lezyonların olup olmasını göz önünde bulundurarak akut ve kronik formlara ayrılmaktadır.(10)

4.1. Akut Pankreatitis

Akut pankreatit, atrofi ve fibrozis gibi kalıcı histopatolojik lezyonların olmamasıyla ilişkilendirilen, ekzokrin pankreasın yangısı olarak tanımlanmaktadır.(11) Akut pankreatitin histopatolojik özellikleri nötrofilik inflamasyon, peripankreatik yağ nekrozu ve şiddetli hastalık durumlarında görülen pankreatik nekrozdur.(9) Akut pankreatitis köpeklerde kedilere göre daha fazla görülmektedir.(1) Köpeklerde vakaların çoğunluğunu orta yaşlı, obez dişi köpekler oluşturmaktadır. Bununla birlikte normal kilodaki erkek köpeklerde de görülmektedir.(12) Evde yaşayan kısa tüylü kediler de akut pankreatit açısından risk teşkil etmekte birlikte herhangi bir ırk ayrımı yapılmaksızın tüm kedilerde de görülmektedir.(2)

4.1.1. Klinik Bulgular

Köpeklerde, bazı vakalarda yağlı gıdaların hızlı bir şekilde yenmesinin tetikleyici olduğu anamnezde dikkati çekmektedir.(2,12) Şiddetli akut pankreatitisi olan kedi ve köpeklerde, klinik bulguların oluşumundan kısa süre sonra kardiyovasküler şok, DIC ve çoklu organ yetmezliği görülebilir ve birkaç saat içerisinde ölüme sonuçlanabilir.(8) Kedilerde görülen klinik bulgular arasında anoreksi, letarji, kusma, kilo kaybı ve daha az sıklıkla ishal, ikterus, dehidrasyon, hipotermi veya ateş, yüksek serum karaciğer enzimleri, lökositoz veya lökopeni, hiperbilirubinemi, hiperkolesterolemi, hipoglisemi, iyonlaşmış hipokalsemi, hipoalbuminemi ve hipokalemi bulunmaktadır.(13) Ayrıca abdominal ağrı ve şişlik de görülebilir.(14) Köpeklerde de kedilere benzer klinik bulgular (anoreksi, depresyon, dehidrasyon, ishal ve kusma) görülmektedir. Ancak kusma ve karın ağrısı kedilere göre daha çok görülmektedir.(4) Köpekler abdominal ağrıya bağlı 'dua pozisyonu' olarak adlandırılan duruşu

gösterebilirler. Mide bulantısı durumlarında, dudak yalama, salya akıntısı ve geğirme gibi hareketler görülmektedir.(11)

4.2. Kronik Pankreatitis

Kronik pankreatitis, endokrin veya ekzokrin fonksiyonların ya da ikisinin de ilerleyici veya kalıcı olarak bozulmasına sebep olan, pankreatik parankimanın tahrip olması ile nitelendirilen ve devam eden yangılı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kedilerde köpeklere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. (2) Kronik pankreatit lenfositik plazmasitik infiltrasyon ve kalıcı histopatolojik lezyonlarda nitelendirilir. Akut ve kronik pankreatitisi ayırt etmedeki en önemli özellik histopatolojidir. Fibrozis ve pankreatik asiner atrofi (PAA), kronik pankreatitin tanımlanmasındaki temel histopatolojik değişikliklerdir. Kronik pankreatiti olan kedilerden bazılarının hastalıklarının sebebinin otoimmün bir temele sahip olduğuna inanılmaktadır ancak bu kanıtlanamamıştır.(9) Köpeklerin EPI vakalarının büyük bir kısmının kronik pankreatitin sebep olduğu bildirilmiştir.(2) Diabetes mellitus (DM) kronik pankreatitin bir sonucu olarak gelişmektedir. Kronik pankreatit, pankreatik fibroza yol açar ve pankreasın endokrin fonksiyonun bozulmasına sebep olur. Bunun sonucunda yetersiz insülin üretimi ve insülin direnci ortaya çıkmaktadır.(9)

4.2.1. Klinik Bulgular

Kronik pankreatiti olan çoğu kedi anoreksi belirtileri gösterebilmektedir. (9) Birçok kedi ve köpeğin kronik pankreatite sahip olduğunda anoreksi ve gastrointestinal belirtiler olmadan hafif ve spesifik olmayan klinik bulgular gösterebileceği bildirilmiştir. Bunlar çoğunlukla anoreksi ve zayıflık, bazen kilo kaybı durumları, kusma, ishal veya abdominal ağrı da olabilmektedir. Kronik pankreatit açısından klinik belirtiler hafif veya hiç olmadığı durumlarda, aynı zamanda eşlik eden hastalıkların klinik bulguları daha ağır basabilir ve yanıltıcı olabilmektedir.(8) Buna örnek olarak, kronik pankreatitin akut olarak alevlendiği hastalarda şiddetli kusma, dehidrasyon, kardiyovasküler şok, DIC gibi belirtilerle akut pankreatitisi olanlarla klinik olarak ayırt edilemez. Köpeklerde az yağlı gıdalar verildiğinde keyiflerinin daha yerinde olduğu ve yemek seçme konusunda daha az seçici hale geldikleri gözlemlendiğinde, yüksel yağlı diyetler sonrası ağrısı olduğunu düşündürmektedir. Köpeklerde kronik pankreatitis ekstrahepatik safra obstrüksiyonunun en çok görülen sebebidir ve akut olarak şiddetli seyrettiği dönemde köpek ve kedilerde ikterus gelişebilmektedir.(2)

5.1. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği (EPY)

EPY, sindirim enzimlerinin yetersiz üretilmesi ve buna bağlı olarak oluşan tipik sindirim bozukluğu klinik semptomları ile seyreden bir hastalıktır. (15) EPY eskiden nadir görülür kabul edilse de, ekzokrin pankreasın ikinci en çok görülen sendromudur. Tripsin benzeri immünreaktivite (TLI) testinin geliştirilmesiyle birlikte teşhis edilmesi daha da kolaylaşmıştır. (16) Bu sendrom, iki farklı hastalık tarafından uyarılmaktadır. İlki otoimmün olarak PAA'dır ve pankreasın asiner dokusuna lenfosit infiltrasyonu sebebiyle doku tahribatına yol açar. İkincisi ise daha az görülmektedir ve kronik pankreatit veya pankreas neoplazisi durumlarında ortaya çıkmaktadır. (15) Pankreasın depolama kapasitesi yüksektir ve pankreas salgı kapasitesinin %90'ını kaybetmeden klinik belirtiler görülmemektedir. Bununla birlikte, mide ve bağırsaklardan salgılanan sindirim enzimleri sindirime yardımcı olurlar. (4)

5.1.1. Klinik Bulgular

EPY'nin en çok görülen klinik bulguları, polifaji, fazlalaşmış dışkı hacmi ve defekasyon sıklığı, kilo kaybı, şişkinlik, maldigesyon, gevşek, hamurumsu dışkılar ve ishaldir. (15) Pankreas, lipazın en önemli kaynağı olduğundan yağlı dışkı (steatore) ve yağ sindirim bozukluğu EPY vakalarında çok sık görülür. (2) EPY'den etkilenen köpek ve kedilerde esansiyel yağ asitleri eksikliği sebebiyle kötü kıl görünümü ve egzama gibi deride problemler görülmektedir. (2,15) Köpeklerde asabiyet ve saldırganlık görülmektedir. (15) En yaygın görülen eş zamanlı hastalık ise kronik enteropatidir. (17)

6.1. Pankreas Tümörleri

Köpek ve kedilerde ekzokrin pankreas tümörleri nadir görülür. Büyük kısmı epitel kökenlidir ve çoğu duktal veya asiner kökenli adenokarsinomlardır. Tümörler çoğunlukla agresiftir. (12) Adenokarsinomu olan kedi ve köpeklerde prognoz çok kötüdür. Metastaz yapana kadar subklinik olarak seyretmektedir ancak tekrar eden pankreatitis ve EPY problemlerine yol açabilmektedir. (2) En çok karaciğerde metastazları görülmektedir ve oluşan klinik bulguların çoğunluğu karaciğer ile ilgili olmaktadır. (1)

6.1.1. Klinik Bulgular

Görülen en yaygın klinik bulgular kilo kaybı ve anoreksidir. Aralıklı olarak kusma, safra kanalı tıkanıklığından kaynaklanan ikterus görülebilmekte ve buna bağlı karaciğer enzim ölçümlerinde belirgin yükselişler görülmektedir. (2,12)

Adenokarsinomlar pankreatitise sebep olabileceklerinden amilaz ve lipaz enzim değerlerinde yükselme görülebilmektedir. (1)

6.1.2. Tanı

Abdomenin radyolojik görüntülenmesinde pankreatik bölgede tümöral kitlelere görülebilir ancak bu spesifik bir tanı yöntemi değildir.(1) Abdominal USG ile anormal pankreatik parankim ve karaciğeri içeren metastatik lezyonlar görülebilir. Kesin teşhis için, deneysel laparotomi ile alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi gereklidir.(12) Amilaz konsantrasyonunun >5000U/ml'lere ulaşması psödokistleri ve diğer kistik lezyonlardan ayırt etme konusunda %94 duyarlılık ve %74 özgüllük sağlamaktadır.(18)

6.1.3. Tedavi

Pankreas tümörü olan hayvanlarda prognoz çok kötüdür. Çoğunlukla tanı koyulduğunda tümörler geniş bir şekilde yayılmıştır. Kemoterapi veya radyoterapiye duyarlı değildir. Ayrıca pankreatik cerrahi girişimler kedi ve köpeklerde kontraendikedir.(2)

7. Pankreatitis ve EPY İçin Tanı Yöntemleri

7.1. Klinikopatolojik Bulgular

Pankreatitte hemogram bulguları; Hct ve TP yüksek, trombositopeni, anemi, lökositöz şekillenebilmektedir. Serum biyokimya bulguları; azotemi, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, ALT, AST, GGT değerlerinde artış, hiperglisemi veya hipoglisemi, hipokalsemi, hiperlipemi, hiperkolesterolemi görülebilmektedir. Gastrointestinal seroloji bulguları; B12 düşük olabilir. Bunun nedeni pankreastan salgılanan B12'nin absorpsiyonu için gerekli olan IF'nin, pankreatik fonksiyonların bozulması sebebiyle yetersiz salgılanması veya hiç salgılanmamasıdır. İdrar analizi bulguları non-spesifiktir. Keton cisimcikleri görülürse diyabetik ketoasidoz ya da uzun süreli açlık düşünülebilir. Proteinüri görülürse glomerüler hasar akla gelebilir. Serum C-reaktif protein (CRP) miktarı yükselmektedir.(19)

EPY'de hemogram ve idrar analizi bulguları genellikle normaldir. Serum biyokimya bulguları; kronik pankreatitis ve diabetes mellitus kaynaklı hiperglisemi, toksin absorpsiyonu sonucu yükselmiş ALT, hipokolesterolemi ve lipemi görülebilmektedir. Pankreatitiste olduğu gibi B12 düzeyleri düşük seviyelerdedir. (4)

7.1.1. Amilaz Ölçümü

Serum amilaz aktivitesini ölçen testler 1960'larda kullanılmaya başlanmıştır.(20) Amilaz sindirim sistemi mukozası, karaciğer parankiması ve birden fazla dokunun pankreas haricinde de amilaz üretebildiği için, yapılan katalitik testler amilazın hangi dokudan köken aldığını belirleyemediği için özgüllüğü düşüktür (Köpeklerde pankreatit için %41 ile %69 arasında).(8,20) Total pankreatektomi operasyonu yapılmış köpeklerde bile kayda değer bir serum amilaz aktivitesi mevcuttur. Böbrek fonksiyonlarında azalma görülen köpeklerde amilaz aktivitesinin arttığı bildirilmektedir.(11) Serum amilaz aktivitesi referans aralığının üst sınırının üç ile beş katı kadar arttığı durumlarda akut pankreatitle uyuşan klinik belirtilere sahip köpeklerde potansiyel ayırıcı tanı olarak düşünülebilmektedir.(11) Amilaz referans değerleri 400-1300U/L arasındadır.(18) Amilaz aktivite testinin duyarlılığı değişebilmektedir. Referans aralığının üst sınırının üç ile beş katı olarak kesme değeri alındığında, duyarlılığı daha da düşmektedir (%18'e kadar). Bu yüzden birden fazla köpekte pankreatit için değerlendirilen amilaz değeri, referans aralığının içinde olabilmektedir. Fakat serum amilaz aktivitesi referans arasında olsa bile pankreatiti elemine etmekte yetersiz olacaktır.(8) Serum amilaz aktivitesi, deneysel ve spontan feline pankreatit olaylarında karaciğer, böbrek veya diğer gastrointestinal hastalıklarla bağdaştırıldığında pankreasa spesifik olmayan artışlar göstermektedir. Klinik çalışmalar sonucunda pankreasa spesifik olmayan amilazın kedilerde klinik değerinin olmadığını ve feline pankreatit tanısında kullanılması önerilmemektedir.(10)

7.1.2. Lipaz Ölçümü

Lipaz birden fazla dokudan (pankreatik, hepatik ve gastrik hücreler) salgılanır ve tüm lipazlar trigliseridlerin hidrolizinde görev alır.(20) Bu yüzden lipazın toplam serum aktivitesini ölçmek pankreatit tanısı için tanısal bir değere sahip değildir.(14) Serum lipaz konsantrasyonunun üst sınırının üç ile beş katı kadar arttığı durumlarda pankreatit düşünülebilmektedir.(8) Pankreatik lipaz, pankreasın asiner hücreleri tarafından salgılanır. Fizyolojik olarak çok az miktarı sistemik dolaşıma katılır. Pankreatit geliştiği zaman, fazla miktarda sistemik dolaşıma salınır ve akut pankreatitin bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır.(11) Ayrıca ekzokrin pankreas yetmezliğinin değerlendirilmesinde de büyük önem arz etmektedir.(20) Serum lipaz ölçümü, katalitik ve immünolojik olarak ölçülmektedir.(21)

7.1.3. Katalik Kolorimetric Lipaz Testleri

Serum lipaz aktivitesinin ölçümünü, hidrolitik reaksiyon ürünlerinin oluşma hızını ölçerek belirlemektedirler. Hidrolitik ürünlerin oluşumu sonucunda çoğunlukla renk değişimi görülmektedir. Lipaz aktivitesinin yüksekliği belirlenirken renk değişiminin ne kadar belirgin olduğuna bakılmaktadır. Safra tuzlarının, kolipazın ve kalsiyumun optimal konsantrasyonda olması lipazların hidrolitik aktivitesini tam olarak gerçekleştirmesini sağlamaktadır. Gastrik ve hepatik hastalıklarda da serum lipaz aktivitesinin yüksek olabileceği bilinmektedir. Bu yüzden pankreatik lipazın ölçümünde, serum lipaz aktivitesinin özgülüğü düşüktür. 1,2-digliserit Katalitik colorimetric lipaz testlerinde substrat olarak kullanılmaktaydı. Ancak birçok organ ve doku da lipaz sentezleyip salgıladığı için bu substrat kullanılarak ölçülen serum lipaz aktivitesi pankreatik lipaz açısından düşük özgülüğe sahip olduğu ve pankreatit teşhisinde kullanışlı olmadığı kanısına varılmıştır. 1,2-digliserit yerine, 1,2-o-dilauril-rac-gliserol-3-glutarik asit-(6'-metilresorufin) ester (DGGR) ve triolein kullanarak bu testlerin özgülüğü daha yüksektir. Bunun sebebi DGGR ve trioleinin hidrolize edilmesinde diğer lipazlara göre tercihen pankreatik lipaz kullanılmasıdır. Substrat değişiminden beri bu testler ölçüm kolaylığı sağlaması, maliyetin düşmesi ve uzmanlık gerektirmemesi yönünde büyük avantaj sağlamış ve daha yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır.(21)

7.1.3.1. Triolein Tabanlı Lipaz Testi

Triolein geleneksel olarak kullanılan substratların yerine kullanılan daha spesifik olduğu düşünülen bir substrattır. Köpeklerde triolein tabanlı lipaz testi ile spec cPL testi arasında iyi bir uyum olduğu bildirilmektedir.(22) Bazı pankreatit vakalarında sarılık görülebilmektedir. Triolen tabanlı lipaz testi hemoliz ve sarılıktan etkilenmektedir. Bu yüzden sarılık görüldüğü durumlarda bu test kullanılmamalıdır.(21)

7.1.3.2. DGGR Tabanlı Lipaz Testi

DGGR substratı, geleneksel enzim substrat etkileşimlerinde kullanılan 1,2-digliserid yerine kullanıldığında kolorimetrik lipaz testinde daha özgül olduğu belirlenmiştir. DGGR lipaz testinin hızlı, maliyetinin düşük olması ve 1,2-digliserid'e göre daha spesifik olması eskiye göre daha aktif kullanılmasının sebeplerindedir.(11) DGGR tabanlı testler sadece pankreatik lipazın ölçümünde değil, hepatik ve lipoprotein lipazı, panreatik lipazla ilgili protein 2 (PLRP2),

esteraz çeşitlerinin ölçümünde de kendini göstermiştir. Kedilere heparin uygulaması sonrasında hepatik ve lipoprotein lipaz salgılanması uyarıldığı için DGGR ile ölçülen serum lipaz aktivitesinde artış görülmüştür. Pankreatit teşhisi için DGGR tabanlı lipaz testlerinin özgüllüğünün olmaması sorununu kesme değerleri değiştirilerek çözülebilir. Fakat bu durum duyarlılığın azalmasına sebep olmaktadır.(23)

7.1.4. İmmünolojik Lipaz Testleri

İmmünolojik testler, alınan biyolojik örnekleri türe özgü ve anti-pankreatik lipaz spesifik antikörlerini kullanarak pankreatik lipaz konsantrasyonunun ölçümünde kullanılmaktadır.(21) Pankreatik lipaz immunreaktivite (PLI) testleri olarak adlandırılan bu testler köpek ve kedilerin pankreatit tanısında en duyarlı ve özgün testler olarak kabul edilmektedir. Bu testlerin geleneksel serum lipaz aktivite testlerine göre bazı avantajları bulunmaktadır. Bunlardan ilki pankreatik lipazın sadece pankreatik kökenli olmasıdır. İkincisi geleneksel testler lipaz salgısını köken fark etmeden ölçer, bu da spesifikliğini ortadan kaldırmaktadır. Ancak PLI testleri sadece pankreatik kökenli lipazı ölçmektedir. (8) Canine PLI (cPLI) ve feline PLI (fPLI) testleri olarak köpekler ve kediler için ayrı referans değerlere sahip, serum pankreatik lipazın özel ölçümü için orijinal olarak geliştirilen ve analitik olarak doğrulanan immünolojik testler, köpekler için daha yaygın kullanılabilen Spec cPL ve kediler için Spec fPL testleri ile değiştirilmiştir. Bu testlerle orijinal PLI testlerinin klinik performansları birbirlerine çok yakındır.(8) Tripsin benzeri immunoreaktivite (TLI) testlerinin pankreatit tanısı için avantajları sınırlıdır. Ancak EPY tanısında dolaşımdaki enzim aktivitesindeki düşüşün belirlenmesi için en duyarlı ve belirleyici yöntemi kandaki tripsin ve tripsinojeni ölçen TLI immünolojik testleridir.(2)

7.1.4.1. fPLI ve Spec fPL

Spec fPL duyarlılığı hafif, orta ve şiddetli pankreatit durumlarında değişkenlik göstermektedir.(24) Orta ve şiddetli pankreatiti olan kedilerde duyarlılığı ve özgüllüğü %100, hafif olanlarda %54'tür.(13) Referans aralığı olarak 0-3.5 µg/L 'dir. 3.6-5.3 µg/L arasındaki değerler şüpheli, 5.3 µg/L üzerindeki değerler pankreatiti şiddetle düşündürmektedir.(25) 3.6-5.3 µg/L arası gri bölge olarak adlandırılır. Ölçülen değerlerin gri bölgede olması teşhiste yanıltıcı olabilmektedir. Bu yüzden daha fazla test yapılmalı ya da testler tekrarlanmalıdır. Spec fPL testi, klinik semptomlar, abdominal ultrason ve diğer laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirilirse pankreatiti teşhis etme olasılığı daha da yükselmektedir.(16) Bu testler son zamanlarda pankreatit

teşhisinde kullanılan testlere göre en güvenilir ve duyarlılığı en yüksek testler olarak belirlenmiştir.(8)

7.1.4.2. *SNAP fPL*

Spec fPL testi ile iyi bir uyum sağlayan yarı nicel bir testtir. SNAP fPL testi referans değeri olarak $\leq 3.5 \mu\text{g/L}$ normal ve $>3.5 \mu\text{g/L}$ anormal olarak belirlenmiştir. Bu test sadece normal ve anormal sonuçlar arası ölçüm yapabilmektedir. Ancak Spec fPL $\leq 3.5 \mu\text{g/L}$ negatif, $3.6-5.3 \mu\text{g/L}$ artmış ve $\geq 5.4 \mu\text{g/L}$ pozitif değerler arasında ölçüm yapabilmektedir. Bu iki testin benzerlikleri çok olsa da ölçüm değerleri farklıdır. SNAP fPL ölçümü yapıldıktan sonra çıkan sonuca göre ardından Spec fPL testini yapmak ve şüphelenilen durumu kesinleştirmek daha doğru olacaktır. Acil durumlarda SNAP fPL testi, pankreatiti elimine etmek veya pankreatit şüphesi uyandırıp diğer testlerin yapılmasına yol gösterici olarak yapılabilecek değerli bir testtir.(10)

7.1.4.3. *cPLI ve Spec cPL*

Diğer testlerle kıyaslandığında Spec cPL, Spec fPL'de olduğu gibi duyarlılığı ve özgüllüğü kayda değer derecede yüksektir. Referans değerleri $0-200 \mu\text{g/L}$ normal, $201-399 \mu\text{g/L}$ gri bölge, $400 \mu\text{g/L}$ üzeri ise pozitif olarak belirlenmiştir. Spec fPL'de olduğu gibi ölçülen değerlerin gri bölgede olması teşhiste yanıltıcı olabilir. Bu yüzden daha fazla test yapılabilir ya da testler tekrarlanabilir. Kronik ve akut pankreatit teşhisinde kullanıldığında, kronik pankreatitin akut pankreatite göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.(8) Ekzokrin pankreas yetmezliği teşhisinde Spec cPL testi kullanmak uygun değildir. Bunun sebebi bu testin serum pankreatik lipazın normal ve artmış değerlerini tespit etmek için optimize edildiği ve azalmış değerlerin ölçümüne uygun olmamasıdır. Bu yüzden EPY teşhisinde altın standart serum cTLI testidir.(20)

7.1.4.4. *SNAP cPL*

Spec cPL testi ile arasında %90-100 oranında bir uyum vardır. Köpeklerin serum pankreatik lipazının belirlenmesinde, klinikte kolayca uygulanabilen, hızlı, yarı nicel ve okuması kolay olan bir test geliştirilmiştir. Ancak Spec cPL testi gibi kesin bir sonuç vermemektedir. $0-200 \mu\text{g/L}$ arasında olan değerler normal, $>400 \mu\text{g/L}$ olanlar anormal olarak kabul edilir ve pankreatit tanısı ile uyumlu olabilir. Ancak pankreatit tanısı sadece SNAP cPL sonuçlarına dayanılarak konulmaz. Spec cPL testi ile de tanıyı doğrulamak gerekmektedir. Pankreatiti elimine etmek için tek başına kullanılabilir.(8)

7.1.4.5. *cTLI*

TLI testleri, serumda tripsinojen ve tripsin konsantrasyonlarını ölçen immunolojik testlerdendir.(8) EPY'nin teşhis edilme oranı cTLI testinin geliştirilmesiyle büyük oranda artmıştır.(17) EPY teşhisi için mevcut olan en duyarlı ve güvenilir testtir.(26) cTLI'nın referans aralığı 5.0-35.0 µg/L'dir.(15) 50.0 µg/L üzerindeki serum cTLI değerleri için akut ve kronik pankreatitten şüphelenebilmektedir.(26) Klinik belirtilerin tipik olmasıyla birlikte düşük serum cTLI konsantrasyonları (<2.5 µg/L) saptanan köpeklerde EPY için yüksek oranda tanısal kabul edilmektedir ve %100 duyarlılığa sahiptir. Bazı klinik olarak sağlıklı köpeklerde bir süre sonra tekrarlanan cTLI testi sonucunda düşük serum cTLI konsantrasyonu (<5 µg/L), subklinik EPY şüphesi uyandırmaktadır. Böyle bir durumda düzenli olarak kontroller gerekmektedir. Kronik pankreatitli köpeklerde cTLI konsantrasyonunu ölçerek EPY'yi teşhis etmek zor olabilmektedir ve duyarlılık %100 olmayabilir. Bunun sebebi EPY olsa bile pankreatik yangı sırasında değerler yükselebilir ve test sonuçları normal çıkabilmektedir. Genel olarak, ölçülen cTLI değeri ne kadar düşükse, pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek bir ölçüm o kadar doğru olmaktadır. (15) Tripsinojenin pankreatik kökenli olduğu bilinmektedir. Tripsinojenin glomerüler filtrasyonla temizlendiği ve renal yetmezliği olan köpeklerde cTLI konsantrasyonu artışı olabilmektedir. Bu yüzden azotemisi olan köpeklerde sonuçların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.(8)

7.1.4.6. *fTLI*

Bu testin kullanılışı ve yorumlanması cTLI ile benzerdir. Bu testin geliştirilmesiyle kedilerde EPY'nin sıkça görüldüğü belirlenmiştir. En çok tercih edilen, en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip testlerdendir.(16) Referans değeri 12-82 µg/L'dir. ≤8 µg/L olan vakalarda EPY için tanısal değeri çok yüksektir. 8-12 µg/L arasındaki değerler ise EPY şüpheli olarak düşünülmelidir. (25) 100 µg/L üzerindeki değerler için pankreatitten şüphelenebilmektedir. Ancak köpeklerde olduğu gibi kedilerde de azotemisi olan kedilerde fTLI değerleri artabilmektedir. Azotemi harici IBD ve gastrointestinal lenfoma gibi hastalıklarda da artışlar gözlenmiştir. Buna bağlı olarak bu hastalıklar dikkate alınarak tanı koyulmalıdır.(8)

8. Görüntüleme Yöntemleri

8.1. Radyolojik Görüntüleme

Radyografi, pankreatitten şüphelenilen hastalarda başlangıç olarak yapılabileceklerden biridir. Sebebi ise diğer testlere ve görüntüleme yöntemlerine

göre daha az uzmanlık istemesi, daha ucuz olması ve benzer klinik belirtilere sahip diğer hastalıkları elimine etmek veya teşhis etmektir.(8) Kranial abdomende azalmış olarak görülen serozal detaylar, piloroduodenal açığı ve duodenumun gazla hafif genişlemesi akut pankreatit ile ilişkilendirilebilmektedir.(11)

8.2. Ultrasonografik Görüntüleme

Köpek ve kedilerde pankreasın ultrasonografik olarak görüntülenmesi, pankreas hastalıklarının teşhisi için önemli ve non-invaziv bir yöntemdir. Sağlıklı hayvanların pankreas ekojenitesi, etrafını saran mezenterik yağ dokuları ile benzerdir. Bu yüzden görüntülenmesi ve yorumlanması sırasında bazı zorluklar çıkabilir ancak anatomik olarak doğru yaklaşılması ile kolaylıkla muayenesi yapılabilir. Ultrasonografik görüntüleme, pankreasın yapısı, büyüklüğü ve ekojenitesi hakkında bilgi verir. Ayrıca bölgesel lenf yumruları ve peripankreatik yağ dokusunun da görüntülenmesini ve değerlendirilmesini sağlar.(27) Akut pankreatitiste görülen ultrasonografik bulgular; boyutu artmış pankreas görüntüsü, hipoekoik parankim (lokal veya yaygın), çevresini saran mezenterik yağ dokusunda hiperekoik görüntü, peripankreatik sıvı, peritoneal efüzyon, genişlemiş pankreas kanalı, ekstrahepatik bilier obstrüksiyon, duodenumun yapısal değişiklikleri, pankreas parankiminde solid kist veya kitlelerdir.(11,27) Kronik pankreatitis için ultrasonografik bulgular arasında azalmış pankreas boyutu, karışık ve değişken ekojeniteye sahip pankreas parankimasyonu, yaygın hiperekojenite, nodüler eko dokusu, mineralizasyon, yağ veya fibrozis nedeniyle oluşan hiperekoik odaklar, skar dokusu ve pankreatik kanalların düzensiz genişlemesi bulunmaktadır.(15) Ancak kronik pankreatit teşhisi koymak için anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte ultrasonografik görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. (27) EPY'si olan kedilerde, pankreas parankiminde azalma, kıvrımlı veya kıvrımsız olan değişken çapta pankreatik kanal dilatasyonu görülebilmektedir. (17) Pankreas tümörlerini, kistlerini ve pankreatik apseyi ultrasonla ayırt etmek güçtür. Bunların kesin ayrımını histopatoloji yapmaktadır. Pankreatik ödemde, ultrasonda 'tiger stripe' adı verilen tipik bir kaplan şeridi görüntüsü elde edilmektedir.(27)

8.3. Elastografi

Dokuların sertlik gibi mekanik özelliklerini değerlendirmek için ses dalgaları kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Hasta dokular ile sağlıklı dokular arasındaki sertlik değerlerine göre ayırım yapılabilmektedir. Klinik bulgulara, abdominal ağrı ve klinikopatolojik sonuçlara dayanan akut pankreatit şüpheli 9 köpekte de dahil edilip 25 köpeğin olduğu bir grupta incelenmiştir.

Kesme dalgası hızı akut pankreatit şüpheli köpeklerde sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (11)

8.4. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bu görüntüleme yönteminde, normal pankreas, dalak ve karaciğere göre izo ile hipoattenu olarak düzenli kontrast artışına uğrar. Akut pankreatitte pankreas büyümüş, hipoattenu olmuş ve homojen veya heterojen kontrast artışı görülebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi abdominal ultrasona göre şiddetli akut pankreatitis ve portal ven trombozu teşhisinde daha kullanışlı olduğu tespit edilmiştir. (11)

8.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRKP)

Beşeri hekimlikte MRG ve MRKP pankreas ve pankreas kanal bozukluklarının araştırılmasında kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte de son dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak protokolleri henüz standartlaşmamıştır. Diğer görüntüleme tekniklerine göre örneğin bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografiye göre avantajları bulunmaktadır. Bunlar radyasyon maruziyetinin az olması, yumuşak doku kontrastının yüksek olması, üç boyutlu görüntüleme yeteneği, avantajlarından birkaç tanesidir. MRKP pankreatik kanalların yapılarını görüntülemeye büyük önem arz etmektedir. Sekretin uygulamasıyla birlikte MRKP dizilerinin alınması esnasında kanal çapının değerlendirilmesi, kanal sisteminin görselleştirilmesi ve pankreatik fonksiyonun değerlendirilmesi için olanak sağlamaktadır. Pankreatik kanalın duodenum lümeniyle karşılık gelen çıkışını değerlendirmesi ve pankreatik ekzokrin sıvı üretiminin değerlendirilmesine olanak sağlaması başlıca görevlerindedir. MRG'nin avantajlarına rağmen, yapılan çalışmaların genel anestezi altında yapılması zorunluluğu ve özel yazılıma sahip MR sistemini kullanma gerekliliği veteriner hekimliği alanında abdominal hastalıkların ve pankreatik hastalıkların araştırılmasındaki kullanışlılığını sınırlandırmıştır.(28)

9. Tedavi

9.1. Akut Pankreatit

Akut pankreatiti tetikleyen nedene yönelik sağaltım uygulanmalıdır. Ancak bunu yapmak çoğu zaman mümkün olmayabilir. Çünkü akut pankreatit vakalarının büyük bir kısmı idiyopattiktir. Çoğunlukla semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmaktadır.(23)

9.1.1. Sıvı Tedavisi

İntravenöz (IV) kristalloid sıvı, elektrolit dengesini ve rehidrasyonu sağlamak için verilebilmektedir.(23) Dehidrasyon derecesine, kusma ve ishal durumları belirlenerek potasyum veya bikarbonat takviyesi yapılabilir.(4) Erken verilen IV sıvı, pankreas sekresyonlarını uzaklaştırmak, normovoleminin sağlanması, pankreatik perfüzyonu arttırmak ve oksijen taşınmasını artırarak doku hasarını sınırlamak gibi faydaları sağlamaktadır. Polidipsi, anoreksi, kusma ve ishal gibi klinik semptomlar metabolik asidoza, hipoperfüzyona ve prerenal azotemiye yol açabilmektedir. Bunlarla birlikte hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve böbrek hastalıkları metabolik asidozun artmasına sebep olabilmektedir. Bunlar sıvı tedavisi ile düzeltilebilmektedir.(23)

9.1.2. Antiemetikler ve Gastrointestinal Prokinetikler

Kusma, pankreatitli kedilerde sık görülmektedir ancak pankreatitli köpeklerde bu sıklık daha fazladır. Antiemetikler, sıvı ve elektrolit kaybını en düşük seviyeye indirmek, regürjitasyonu ve sekonder olarak oluşabilecek özofagit riskini önleyebilmek açısından büyük bir öneme sahiptir.(23) Kedi ve köpeklerde en yaygın kullanılan ve en etkili antiemetik maropitant'tır.(2) Maropitant'ın visseral analjezi ve antiinflamatuvar aktivite gibi ekstra faydaları vardır. Metaklopromid'in, kedilerdeki etkisi sınırlıdır. Tam bilinmeyen merkezi antiemetik etkilere sahiptir. Ancak sabit hızlı infüzyon olarak uygulandığında gastrik boşalmayı arttırmakta ve gastrik atoniyi azaltmaktadır.(23) Metaklopromid'in köpeklerde kullanımı büyük oranda başarı sağlamaktadır. (2) Bileşik cisapride, etkili bir PO prokinetik olarak kedilerde gecikmiş gastrik boşalma açısından tercih edilmektedir.(23)

9.1.3. Analjezi

Pankreatitis çoğunlukla ağrı oranı yüksek olan bir durumdur. Köpeklere göre kedilerdeki ağrıyı tespit etmek daha zor olmaktadır. Bu yüzden pankreatitli kedilere düzenli olarak analjezi uygulamak gerekmektedir. Akut pankreatiti olan kedi ve köpeklerde, primer analjezik olarak opioidler kullanılmalıdır. Çoğu kedi ve köpek için buprenorfine yeterli gelmektedir. Ağrıları daha ciddi olan kedi ve köpeklerde methadone veya fentanyl flaster kullanmak analjezi için iyi bir seçenektir.(2,23) Ayrıca kullanılacak analjezikler; butorphanol, meperidine, morfin, hydromorphone, tramadol, ketamine infüzyonu, lidocaine infüzyonu, carprofen kullanılabilir. Acetaminophen (paracetamol) de kullanılabilir ancak kedilerde toksik etki yaptığı için kullanımı kontraendikedir.(2)

9.1.4. İştah Arttırıcılar

Anoreksi akut pankreatiti olan çoğu kedide görülmektedir. Bu yüzden yetersiz beslenmeye, gastrointestinal bariyer bozukluğuna ve bağışıklığın düşmesine sebep olmaktadır. İyileşmenin sağlanması için gıda alımının tekrardan başlatılması büyük önem arz etmektedir. Pankreatitin hafif ve orta şiddette olduğu durumlarda, iştah arttırıcıların istemli olarak gıda alımını başlatmasında büyük rolü vardır. Mirtazapine ve capromorelin kedilerde en sık kullanılan iştah arttırıcılarıdır. Mirtazapinin antiemetik özelliği de vardır.(23)

9.1.5. Beslenme

Akut pankreatit durumlarında beslenme yönetiminin çok iyi yapılması gerekmektedir. Şiddetli akut pankreatitli hastalarda erken enteral beslemenin önemi büyüktür. Pankreatik nekrozun en az seviyeye düşürülmesi ve çoklu organ yetmezliği olasılığının azaltılması erken enteral beslemenin avantajlarındanır. Eğer enteral besleme sağlanamıyorsa parenteral besleme ve uzun süreli açlık önerilmemektedir. PO besleme yapılamayan durumlarda gastrik veya jejunum yoluyla besleme sağlanmalıdır. Uzun süreli aç kalma sonucunda hepatik lipidozis gelişebilmektedir. Bu yüzden en kısa sürede PO besleme veya nazoözofageal tüpler veya özofagostomi tüpleri ile enteral beslemeye başlanmalıdır.(2,23) Gıda verilmeye başlandığında ilk olarak karbonhidrat oranı yüksek gıdalar verilmelidir. Çünkü yağ ve protein oranı yüksek olan gıdalar pankreas enzimlerinin salgılanmasını arttırmaktadır. Hastalığın nüks etme olasılığını düşürmek için uzun süre düşük yağlı gıdalarla besleme yapılmalıdır.(4)

9.1.6. Antibiyotikler

Antibiyotikler, pankreatit vakalarında komplike olmayan durumlar hariç kullanılması önerilmemektedir. Enfekte nekrotik pankreas dokusu ve pankreatik apse gibi pankreatik enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda antibiyotik kullanılabilir.(23) Ateş ve hemogram değerleri sepsisi düşündürüyorsa trimetoprim-sulfadiazin ve enrofloksasin gibi pankreasa iyi penetre olabilen antibiyotikler kullanılabilir.(4)

9.1.7. Pankreatik Cerrahi

Kedi ve köpeklerde cerrahi yöntemler nadiren endike kabul edilebilmektedir. Bunlar şiddetli akut pankreatiti olan ve eşzamanlı olarak ekstrahepatik safra obstrüksiyonu veya pankreatik apsesi olan kedi ve köpekler için faydalı olabileceği düşünülmektedir.(23)

9.2. Kronik Pankreatit

Akut pankreatitli kedi ve köpeklerin tedavisi gibi kronik pankreatit tedavisi de semptomatiktir. Akut alevlenme olduğu durumlarda şiddetli akut pankreatitis gibi düşünerek yoğun bir sağaltım gerekmektedir. Ancak akut alevlenmeden kurtulan hayvanları sonrasında kalıcı ekzokrin veya endokrin fonksiyon bozukluğu beklemektedir. Yağ oranı düşük gıdalarla beslemek gıda alımından sonra oluşan ağrıyı ve akut alevlenmeleri azaltacaktır. Ağrısı olduğu tespit edilen hayvanlara düzenli olarak analjezi gerekmektedir. Serum B12 vitamini konsantrasyonu periyodik olarak ölçülmelidir ve gereklikçe parenteral veya oral olarak desteklenmelidir.(2)

9.3. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

EPY'nin tedavisinde en önemli olan unsur eksik olan enzimleri dışarıdan takviye ederek fonksiyonların düzeltilmesidir. Bu takviye kurutulmuş sığır ve domuz pankreası ekstratlarını toz haline getirerek verilen gıdanın üzerine serpilmesi şeklinde verilmektedir. Dondurulmuş ve parçalanmış taze sığır pankreası da kullanılabilir. Klinik belirtilerin düzeliş düzelmediğine bakılarak enzim dozajları artırılıp azaltılabilmektedir. IF eksikliği nedeniyle B12 vitamini takviyesi de parenteral veya oral yolla yapılmalıdır. Serum B12 konsantrasyonu periyodik olarak ölçülmelidir. EPY olan köpeklerde sıklıkla bakteriyel aşırı üreme görülebilmektedir. Böyle durumlarda enzim ve vitamin takviyelerine yanıt alınamamaktadır ve tylosin, oxytetracycline ve metranidazole gibi antibiyotikler kullanılması tavsiye edilmektedir. IBD'si olan kedilerde serum folat eksikliği görülmektedir. IBD tedavi edilene kadar oral olarak folik asit desteği verilmelidir. EPY teşhisi koyulmuş hastaların sağlıklı olanlara göre daha fazla kaloriye ihtiyaçları vardır. Yağ absorpsiyonu enzim takviyelerine rağmen normale dönmemektedir. Bu yüzden kalorisi yüksek, yağ oranı düşük ve sindirilebilirliği yüksek olan gıdalarla besleme yapılmalıdır.(2,4)

10. Diabetes Mellitus (DM)

Diyabetes mellitus orta yaşlı/yaşlı kedi ve köpeklerde endokrin pankreasın en yaygın bozukluğudur. En sık görülme yaşları kedilerde 10-13 yaş arası, köpeklerde 7-12 yaş arasındadır. Dişi köpekler ve erkek kediler bu hastalığa daha yatkındır.

İnsülin, kanda yükselen kan glukoz konsantrasyonuna yanıt olarak pankreatik beta-hücreler tarafından salgılanmaktadır. İnsülin, vücuttaki

hücrelere glukozun girişini sağlamaktadır. Karaciğer ve kaslarda glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlar ve glukoneogenezi kontrol etmektedir. Depolanmış glikojenin glukozu, trigliseridlerin serbest yağ asitlerine ve keton cisimciklerine, proteinin de amino asitlerine parçalanmasını kortizol, glukagon, epinefrin ve büyüme hormonu insülinin etkilerine karşı etki yaparak sağlarlar. Diyabetes mellitus, hiperglisemi ve ilişkili klinik belirtilerle karakterize bir hastalıktır. Kronik pankreatitis köpeklerde DM oluşturan en yaygın nedendir. Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak ayrılmaktadır.(29)

10.1. Tip I Diyabet

Çoğunlukla mutlak insülin eksikliğine sebep olan immun aracılı beta hücre yıkımı sonucu oluşmaktadır.(29) Köpeklerin çoğunda tip I diyabet görülmektedir. Diyabetes mellitus sebepleri olarak, pankreatit, hiperadrenokortisizm ve kortikosteroid uygulamaları söylenebilir. Dişi köpeklerde diöstrus ve gebelik diyabetes mellitusa yatkınlık geliştirmektedir. Kedilerde nadir olarak görülmektedir. Samoyed, Minyatür Schnauzer ve Poddle gibi köpek ırkları diyabetes mellitusa daha yatkındır.(30)

10.2. Tip II Diyabet

Pankreatik amiloid birikimi ve glukoz toksisitesi beta hücrelerinin yıkımlanmasına sebep olarak insülin üretiminin azalmasına ve insülin direncinin gelişmesine sebep olmaktadır. Kedilerin %80'inde tip II diyabet görülmektedir. Obezite, genetik faktörler, erkek cinsiyete sahip olma ve glukokortikoid enjeksiyonları insülin direncine sebep olmaktadır. Kedilerde pankreatit ve pankreas tümörleri beta hücrelerinde yıkımlanmaya yol açarak DM'a sebep olmaktadır. Diyabeti kontrol etmekte zorlanılan kedilerin çoğunda akromegali görülmektedir.(29,30)

10.3. Klinik Bulgular

İnsülinin yetersiz üretimi veya işlevini yapamamasından kaynaklanan hiperglisemi DM için karakterizedir. Hiperglisemi sonucunda poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi DM ilişkin klinik belirtiler görülmektedir.(29) Diğer klinik bulgular arasında köpeklerde görülen katarakt nedeniyle görmede bozukluk, kedilerde görülen diyabetik polinöropati sonucu plantigrad duruş ve zayıflık, köpeklerde görülen sistemik hipertansiyon bulunmaktadır. Diyabetik ketoasidozun sebep olduğu kusma ve letarji, sistitis için pollakiüri ve strangüri görülmektedir.(30)

10.4. Tanı

Diyabetes mellitus tanısı, glikozüri, poliüri ve polidipsinin klinik belirtileriyle uyumlu olarak sürekli yüksek olan kan glukoz konsantrasyonunun belirlenmesine dayanmaktadır.

10.4.1. Kan Glukoz Konsantrasyonu Ölçümü

Renal eşiği 200 mg/dL'nin (11 mmol/L) üstündeki kan glukoz konsantrasyonları diyabetik olarak kabul edilmektedir. Kedilerde 117-180 mg/dL (6.5-10 mmol/L) arasında olan kan glukoz konsantrasyonu prediyabetik olarak kabul edilmektedir ve diyabetin gelişme olasılığını arttırmaktadır. 180 mg/dL (10 mmol/L) üzerindeki kalıcı kan glukoz konsantrasyonları diyabetik olarak değerlendirilmektedir. Ancak değerler renal eşiğin 250-290 mg/dL (14-16 mmol/L) üzerinde olduğunda klinik belirtiler görülmeye başlanmaktadır. (29) Evde kan glukoz konsantrasyonunu izlemek için kedilerde kullanılan FreeStyle Libre gibi sürekli glukoz izleme sistemi kullanılmaktadır. Kedinin boynu tıraş edilerek kan glukoz izleme sensörü sabitlenir ve sürekli olarak takip edilebilmektedir. Tedavi sırasında da yüksek glukoz değişkenliği olan hastalarda bu sistemle değişiklikler tespit edilir ve insülin dozu ayarlaması yapılabilmektedir.(9)

10.4.2. Serum Fruktozamin Konsantrasyonu Ölçümü

Kedilerde stres hiperglisemisi ve glikozüri görülebilmektedir. Bunların DM'den ayırımı yapabilmek için serum fruktozamin değerlerinin ölçülmesi gerekmektedir. Stres hiperglisemisi olan kedilerde serum fruktozamin değeri normaldir.(30) Serum fruktozamin konsantrasyonu referans aralıkları köpeklerde 225-365 mmol/L, kedilerde 190-365 mmol/L'dir. Serum fruktozamin konsantrasyonu stres kaynaklı hiperglisemide artmadığı gibi kan glukoz konsantrasyonundaki akut yükselmelerde de artmamaktadır. Ancak uzun süreli kan glukoz konsantrasyonu yüksekliği ya da düşüklüğü olduğu durumlarda serum fruktozamin konsantrasyonu da aynı şekilde yüksek veya düşük seyretmektedir. Ayrıca DM ile eşzamanlı seyreden hipoalbuminemi, hipoproteinemi, hipertrigliseridemi, kedilerde hipertiroidizm ve azotemi gibi hastalık durumlarında akut olarak artmaktadır.(2) Glikolize hemoglobin de stres hiperglisemisini DM'den ayırmada kullanılabilir.(29)

10.4.3. Klinikopatolojik Bulgular

Tam kan sayımı bulguları çoğunlukla normaldir. Pankreatitis veya enfeksiyon durumlarında nötrofilik lökositosis görülmektedir. Biyokimya

paneli bulgularında, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigiliseridemi (lipemi), artmış ALP ve ALT görülmektedir. İdrar analizinde, idrar dansitesi >1.025 , glikozüri, diyabetik ketoasidoza bağlı ketonüri, proteinüri ve bakteriüri görülmektedir.(2)

10.5. Tedavi

Diyabetes mellitusu olan kedi ve köpeklerde temel tedavi insülin uygulaması ve uygun bir diyetin belirlenmesidir. Tedavi ederken amaçladığımız şeyler klinik belirtilerin ortadan kalkması, vücut ağırlığının kontrol edilmesi ve dengede tutulması, diyabetik komplikasyonların önlenmesidir.(30)

10.5.1. İnsülin

Diyabetik ketoasidozu veya hiperozmolar sendromu olan hayvanlarda etki süresi kısa insülinler kullanılırken, komplike olmamış vakalarda orta veya uzun etki süresine sahip insülinler kullanılmaktadır. Domuz insülini çinko süspansiyonu (lente), köpeklerde ilk tercih edilen insülin türüdür. Etki süresi 8-14 saat arasında olup başlangıç dozu 0.25 IU/kg olarak günde iki kez verilmektedir. Kedilerde etki süresi 6-12 saat olsa da etkisi kısa süreli olabilir bu yüzden ilk tercih değildir. İnsan rekombinant protamin çinko insülini (PZI), kediler için ilk tercih edilen insülin türü olup etki süresi 10-14 saattir. Başlangıç dozu 0.25 IU/kg olarak günde iki kez verilmektedir. Her uygulamada 2 IU/ kedi dozunun aşılmasına dikkat edilmelidir. Köpeklerde etki süresi 10-16 saattir. İnsülin glargine, kedilerde ilk tercih edilebilecek insülinlerden olup etki süresi 8-16 saattir. Başlangıç dozu <2 kg için 0.5 IU/kedi, ≤ 4 kg için 1 IU/kedi ve >4 için 1.5 IU/kedi'dir. Başlangıçtaki kan glukoz konsantrasyonu <350 mg/dL ise 1 IU/kedi dozunu aşılması önerilmemektedir. Köpeklerde kullanımında diğer insülinlere daha düşük etki göstermektedir.(30) Detemir de glargine gibi uzun süreli etkili insülinidir. Diğer insülinlere göre doz gereksinimi kayda değer derecede daha düşüktür.(2) Köpekler diğer insülin preparatlarına göre detemir'e karşı 4 kat daha duyarlı olup başlangıç dozu 0.125 μ /kg'dır.(29)

10.3.2. Diyet

Diyabetli kedi ve köpeklerde beslenme çok önemlidir. Bir nevi tedavi olarak da sayılabilmektedir. Verilen gıdalar lezzetli olmalı, kompleks karbonhidrat içeriği azaltılmalı ve kaliteli protein içeren diyet uygulanmalıdır. Kılolu hayvanlarda lif oranı yüksek gıdalar vermek gıdaların emilimini azaltarak kilo vermeye yardımcı olmaktadır. Ancak normal kilodaki hayvanlara lif oranı yüksek gıdalar verilirken yetersiz beslenme olmamasına

dikkat edilmelidir. Kedilerde, proteince zengin ve karbonhidrat miktarı az olan diyetleri öncelik vermek daha yararlıdır. Gıda alımı kolay olan hayvanlarda insülin uygulamasıyla eşzamanlı iki öğün beslenmesi önerilmektedir. Gıda sürekli önünde olan hayvanlarda sabah öğününü yarım öğün olarak verip insülin uygulamasından sonra gün boyu serbestçe yemesine izin verilebilir. İkinci insülin dozu da son yenilen yemekten 8 saat sonra verilmelidir. Kaslarda glukozun insülininden bağımsız olarak emiliminin arttığı fiziksel aktivite gibi durumlara hayvanları teşvik etmek önemlidir. Diyabetle birlikte seyreden hastalıklar var olduğunda diyetin diğer hastalığa göre düzenlenmesi gerekebilmektedir. Bunun sebebi hayvanın genel durumunu daha kötüye götürebilecek bir hastalıksa öncelikle olarak hayati önem taşıyan hastalığa yönelik diyet uygulanması gerekmektedir. (30)

10.5.2. Hastaların İzlenmesi

En uygun insülin dozunun belirlenmesi için tedavi gören kedi ve köpeklerin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Tanı koyulduktan sonraki 1, 2-3, 4-6, 8-12 ve 24. haftalarda ve sonrasında 3-6 ay aralıklarla kontroller önerilmektedir. İnsülin dozunun ayarlanması için hastanın klinik durumuna, serum fruktozamin konsantrasyonuna ve seri kan glukoz eğrisine bakılmaktadır. Metabolik kontrolün iyi olduğunun düşünülmesi için klinik belirtilerin olmamasına, serum fruktozamin konsantrasyonunun <400-450 mg/dL olması ve kan glukoz konsantrasyonunun 90-250 mg/dL arasında olmasına bakılmaktadır. Metabolik kontrolün kötü olduğu durumlarda serum fruktozamin konsantrasyonu >600 mg/dL'dir. Kan glukoz eğrilerinin evde hayvan sahipleri tarafından yapılması daha sağlıklı olacaktır. Çünkü hastaneye geliş sırasında ve hastanede yatış durumlarında kedilerde stres hiperglisemisi görülmesi kan glukoz eğrisinin doğru sonuç vermesini engelleyecektir. Hasta sahiplerinin evde 12 saat boyunca her 1-2 saatte bir kulaktan kapiller kan örneği alıp glukoz ölçüm cihazları ile ölçümleri yapıp kan glukoz eğrisini oluşturmaları gerekmektedir.(30) Somogyi etkisi denilen, kedilerde tip II diyabet patogeneğinde önemli bir yeri olan insülin direnci durumu görüldüğü zaman kan glukoz eğrisini oluşturmak için 12 saatten daha fazla süre gerekmektedir.(29) Hipoglisemi tespit edildiği durumlarda insülin dozlarında %25-50 oranında azaltma yapılmalıdır. Kan glukoz konsantrasyonu 180 mg/dL'nin üzerine çıktığı durumlarda insülin tekrardan başlanmalıdır. İnsülin kullanılmasına rağmen hiperglisemi görünüyorsa, insülin dozunun yeterli gelmediği düşünülmelidir. Böyle durumlarda kediler için 0.5 IU, köpekler içinse vücut ağırlığına göre 1-5 IU insülin dozlarının artırılması gerekmektedir.(30)

11. Sonuç

Sonuç olarak pankreas hastalıklarında tanı için spesifik testlerin yapılması önemlidir. Çünkü birçok hastalıkla birlikte seyrebilmektedir. Hemogram, biyokimya parametreleri, ultrason görüntüleri ve spesifik testler yapılarak diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir ve tedaviye başlanmalıdır. Diyabetes mellitus için kan glukoz konsantrasyonu ve serum fruktozamin konsantrasyonu dikkate alınarak tanı koyulup, hastanın düzenli izlenmesiyle diyetin ve tedavini oluşturulması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Turgut K., Ok M. Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi. Türkiye: Bahçıvanlar;2001:547-585
2. Watson J.P., Nelson R.W, Maggiore A.D. Küçük Hayvan İç Hastalıkları. 6. Baskı. Türkiye: Medipress;2022:518-641,806-853
3. Hall J.E. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı. Türkiye: Güneş Tıp Kitapevleri;2017:825-827.
4. Aytuğ N. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları. 4. Baskı. Türkiye: Medipres Matbaacılık Ltd.Şti.;2021:97-106
5. Karan M. Veteriner Anatomi. 6. Baskı. Türkiye. Medipres Matbaacılık Ltd.Şti;2018:374-376.
6. Cengiz F., Sulu N., Galip., Altın Saat Ç., Yalçın. Temel Veteriner Fizyoloji. Türkiye: Anadolu Üniversitesi;2018:147
7. Çakmak F. Şimsek A. İçen H. Kedilerde Akut Pankreatitis. Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg. 2010;2:41-47.
8. Xenoulis P.G. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. Journal of Small Animal Practice.2015;56:13-26.
9. Xenoulis P.G., Fracassi F. Feline Comorbidities Clinical perspective on diabetes mellitus and pancreatitis. Jfms Journal of Feline Medicine and Surgery.2022;24:651-661.
10. Schnauß F., Hanisch F., Burgener I.A. Diagnosis of feline pancreatitis with SNAP fPL and Spec fPL. Jfms Journal of Feline Medicine and Surgery.2019;21(8):700-707.
11. Cridge H., Twedt D.C., Marolf A.J., Sharkey L.C., Steiner J.M. Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. J Vet Intern Med.2021;35:2572-2587.
12. Schaer M. Clinical Medicine of the Dog and Cat. 3.Edition.ABD: CRC Press Taylor & Francis Group; 2016:361-387.

13. Forman M.A., Robertson J.E., Shiroma J.T. ve ark. Measurement of feline-specific pancreatic lipase aids in the diagnosis of pancreatitis in cats. *JAVMA*. 2024;262(1):42-52.
14. Lee C., Kathrani A., Maddison J. Retrospectiive study of the diagnostic utility of Spec fPL in the assessment of 274 sick cats. *J Vet Intern Med*. 2020;34:1406-1412.
15. Pelligra T., Puccinelli C., Marchetti V., Citi S. Ultrasonographic Findings of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs. *Vet. Sci*. 2022;9:407.
16. Xenoulis P.G., Moraiti K.T., Finco D.R., Suchodolski J.S, Steiner J.M. Serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and trypsin-like immunoreactivity concentrations in cats with experimentally incuded chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2021;35:2821-2827.
17. Auger M., Fazio C., Steiner J.M., ve ark. Abdominal ultrasound and clinicopathologic findings in 22 cats with exorine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med*. 2021;35:2652-2661.
18. Healy D.M., Cassidy J.P., Martin S.A. A true congenital cyst in a dog. *BMC Veterinary Research*. 2022;18:304.
19. Keany K.M., Fosgate G.T., Perry S.M., Stroup S.T., Steiner J.M. Serum concentrations of canine pancreatic lipase immunoreactivity and C-reactive protein for monitoring disease progression in dogs with acute pancreatitis. *J Vet Intern Med*. 2021;35:2187-2195.
20. Xenoulis P.G., Steiner J.M. Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Vet Clin Pathol*. 2012;41(3):312-324.
21. Lim S.Y., Steiner J.M, Cridge H. Understanding lipase assays in the diagnosis of pancreatitis in veterinary medicine. *JAVMA*.2022;260(11):1249-1258.
22. Lidbury J.A., Suchodolski J.S. New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *The Veterinary Journal*. 2016;215:87-95.
23. Forman M.A., Steiner J.M., Armstrong P.J., ve ark. ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *J Vet Intern Med*. 2021;35:703-723.
24. Buckley C., Lee A.M., Wills R.W., Sullivant A.M., Cridge H. Evaluation of Clinicopathological Data, the Specific Feline Pancreatic Lipase Assay, and Abdominal Ultrasound as Severity Determinants in Cats with Pancreatitis. *Vet. Sci*. 2023;10:209.
25. Stavroulaki E.M., Kokkinaki K.C.G., Saridomichelakis M.N., Steiner J.M., Lidbury J.A., Xenoulis P.G. Serial Measurement of Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity, Feline Trypsin-like Immunoreactivity, and Cobalamin Concentrations in Kittens. *Vet. Sci*. 2022;9:469.

26. Hamilton K., O’Kell A.L, Gilor C. Serum trypsin-like immunoreactivity in dogs with diabetes. J Vet Intern Med. 2021;35:1713-1719.

27. Şahin Ö. Kedi ve Köpeklerde Temel Ultrasonografi ve Ekokardiyografi. Türkiye: Güneş Tıp Kitapevleri;2021:125-155.

28. Briola C. Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Cholangiopancreatography of the Pancreas in Small Animals. Vet.Sci. 2022;9:378.

29. Rand J.S. Clinical Small Animal Internal Medicine Volume 1. First Edition. ABD: Wiley-Blackwell;2020:93-102.

30. Zini E., Berlanda M. Chronic Disease Management for Small Animals. First Edition. ABD: Wiley-Blackwell;2018:175-179.

BÖLÜM IX

KOYUN VE KEÇİLERİN MAEDİ-VİSNA ENFEKSİYONLARI

Maedi-Visna Infections of Sheep and Goats

Emre SAYAR¹ & Emre TÜFEKÇİ² & Gencay EKİNCİ³

¹(Araş. Gör. Dr.), Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat,
Türkiye E-mail: emre.sayar@bozok.edu.tr
ORCID: 0000-0002-7377-0044

²(Dr. Öğr. Üyesi), Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri,
Türkiye E-mail: tufekciemre@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9611-586X

³(Dr. Öğrt. Üyesi), Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri,
Türkiye E-mail: gencayekinci@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4551-8749

1. Giriş

Koyun ve oğlaklarda Maedi-Visna (MV), keçilerde ise Caprine Arthritis Encephalitis (CAE) birbirine benzer yapıda olan virüs kaynaklı hastalıklardır. Bu etkenler genellikle küçükbaş hayvan lentivirüsleri (SRLVs) olarak isimlendirilir. SRLV'lerin birçok benzer özelliği olup, filogenetik analizler sonucuna göre heterojendirler (1,2). Yavaş seyirli olan bu viral hastalık, lenfoproliferatif pnemoni, encephalitis, meningeal arteritisve lenfositik mastitis ile kendini göstermektedir (3). Bu hastalık, Ovine Progressive Pneumonia (OPP) olarak da adlandırılmaktadır. Özellikle gelişen

intersititial pnemonitisi insanlarda görülen HIV-1 enfeksiyonu ile oldukça benzerlik göstermektedir (4).

2. Etiyoloji

Küçük ruminantlarda lentivirüsler (SRLVs), koyunlarda maedi-visna virüs (MVV), keçilerde ise caprine arthritis encephalitis virüs (CAEV) olarak belirtilmektedir (5). Maedi ve visna 1933 yılında İzlanda'ya getirilen ithal koyunlarla ortaya çıkmıştır (6). MVV enfeksiyonu, koyunlarda sinir ve solunum sistemini etkileyen viral bir enfeksiyondur (7). Bu virüs onkogenik olmayan, eksojen bir lentivirüs olup retroviridae familyası içerisinde (8). MVV enfeksiyonu koyunlarda uzun bir inkübasyon periyoduna sahip olup yavaş ilerleyen bir enfeksiyondur (9).

Bu virüsler, tek sarmallı, pozitif polariteli ve zarflı bir RNA virüsüdür. Replikasyonda görev alan reverse transkriptaz enzimine sahiptir. Son derece bulaşıcı olan bu virüsler, pol, gag ve env olmak üzere 3 adet yapısal gene sahiptirler (10). Maedi-visna virüsü ile CAEV'in bazı izolatlarında bulunan nükleotid dizilimleri karşılaştırıldığında, önemli derecede benzerliklerin olduğu görülmüştür. Moleküler olarak yapılan bazı çalışmalar, bu iki virüsün de koyun ve keçileri enfekte edebilecek çeşitliliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (11).

3. Epidemiyoloji

MVV, Yeni Zelanda ve Avustralya dışında, dünyanın koyun yetiştiriciliği yapılan birçok bölgesinde yaygın olarak görülmüştür ve bu hastalık Türkiye'de de endemik seyretmektedir (12). Güney Afrika'da Graaf Reint hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde Montana Progressive Pneumonia, Ovine Progressive Pneumonia, Marsh hastalığı, Avrupa'da Zwoegerziekte, Lunger Disease ve Progressive Intersititiel Pneumonia, Fransa'da La Bouita olarak bilinen hastalıkların hepsi Maedi ile identiktir (13). Enfeksiyon birçok ülkeye hayvan ithalatı ile girmiştir (14). Visna 2 yaşın altındaki koyunlarda gözlenmemektedir (15).

Maedi-visna enfeksiyonu Amerika ve Avrupa'da bildirilmiş olup birçok ülkede eradikasyon çalışmaları başlatılmıştır (16). Türkiye'de de patolojik bulgulara dayalı ilk bildirimler Alibaşoğlu ve Arda'nın çalışmalarıyla ortaya koyulmuştur. Bu çalışma da sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla geliştirilmiştir (17). Geleneksel ve modern işletmelerde yapılan çalışmalarla farklı oranlarda enfeksiyon varlıkları tespit edilmiştir (18,19).

4. Bulaşma

MVV'nin vertikal bulaşı, virüsün koyundan kuzuya hamilelik sırasında (transplental), kuzulama veya emzirme sırasında bulaşmasını ifade eder. Transplental geçişe ilişkin görüşler tartışmalıdır (25,39,40). Sezaryen ile elde edilen, doğumdan sonra izole edilen ve seropozitif annelerin emzirmesine izin verilmeyen 4 ila 9 aylık kuzuların seropozitifliği, transplental bulaşı desteklemektedir (41). Enfekte koyunlardan kolostrum veya sütle beslenen izole kuzuların, birkaç ay sonra serokonversiyona uğradığı ve bazılarının da yetişkin yaşlarının ilerleyen dönemlerinde hastalığın klinik belirtilerini gösterdiği belirlenmiştir (39).

MVV'nin yatay iletimi çevresel, mekanik ve iatrojenik yolları içerir ve esas olarak solunum sekresyonları yoluyla bulaşmayı ifade eder (42). Solunum yollarında MVV'nin ana hedef organı akciğerlerdir. Virüs akciğerlerde monositleri, makrofajları ve dendritik hücreleri enfekte eder ve bu hücreleri içeren solunum salgıları yoluyla yatay olarak bulaşabilir (20,39). Ağır vakalarda MVV, interstisyel pnömoninin karakteristik lezyonlarına neden olur. Genel olarak alt solunum yolu enfeksiyonunun ana sebebinin oluşturur (39,43). Bu bulaşma yolu, yetersiz havalandırma ve barınaklarda yoğun ve kalıcı olarak barındırılan koyunlarda büyük önem taşımaktadır (21). Genel olarak birçok araştırmacı, hava yoluyla bulaşmanın, dikey bulaşma kadar önemli olabileceğini desteklemektedir.

Bulaşık ahırlar, barakalar, yemlik-su ekipmanları ve meralar veya yeniden kullanılabilir veteriner ekipmanları yoluyla bulaşmanın önemi tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (39,44). Virüsün enfekte hayvanların bulunduğu ağıllardaki su ve havada bulunması, çiftliklerdeki su ve hava yoluyla bulaşmanın göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir (42). Süt koyunlarında sağım sırasında meme kanalı yoluyla enfeksiyon da rapor edilmiştir (39).

Enfekte koçların üreme organlarında, virüsün çoğaldığına dair kanıtlar vardır ve virüs, lökositospermili koçların ve *Brucella ovis* pozitif koçların spermasında bulunmuştur (20,45).

5. Patogenez

SRLV enfeksiyonunun doku ve organlardaki lezyonlarına, hem viral antijenlere karşı gelişen immün yanıt hem de viral replikasyon sebep olur (20). MVV ile enfekte olan dokular esas olarak akciğerlerde, meme bezinde, sinir sisteminde ve eklemlerde bulunmaktadır (20,21). Koyunlarda MVV'nin başlıca klinik belirtileri pnömoni ve mastittir (20). Daha az sıklıkla, lenfoid doku hiperplazisi gibi lezyonlar böbreklerde, karaciğerde ve kalpte belirgin olabilir

ve bu da bunların olası hedef organlar olduğunu gösterir (22,23). Hastalığın ilerlemesinde çoklu organ enfeksiyonu görülebilmekle birlikte, lezyonların şiddeti etkilenen organlara göre değişmektedir (21). Solunumla ilgili klinik belirtiler arasında, karakteristik lenfositik interstisyel pnömoninin neden olduğu nefes darlığı ve artan solunum sayısı yer alır. Otopside akciğerlerin rengi solmuş, büyümüş ve plevral yüzeyde gri lekelerle birlikte oldukça sert görünürken, mediastinal lenf düğümleri sıklıkla genişlemiştir (21,24,25). MVV enfeksiyonu, hayvanlarda kilo kaybına ve hastalığın ileri dönemlerinde görülen ölümler sebebiyle ekonomik kayıplara neden olmaktadır (26). Bu etkenle enfekte olan dişi hayvanların gebe kalma oranları, enfekte olmayanlara göre daha düşüktür. Buna ek olarak, 3-4 yaşlı enfekte olan damızlık hayvanların yavrularının doğum ağırlığı, enfekte olmayanlara göre %3-6 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir (26).

Etken genel olarak, enfekte yemlerin alınması, yoğun barınma koşulları ile aerosol ve enfekte mononükleer hücreleri içeren kolostrumla bulaşır (27). Uterustan bulaşma nadir olarak görülür. Lentivirüslere karşı direnç gelişmesi genetik yapıyla da ilişkilidir (28). Etkene maruz kalan hayvanlar yaşamları boyunca klinik belirti göstermese bile taşıyıcı konumundadırlar. Enfekte hayvanların çoğu damızlık dönemleri boyunca asemptomatik olarak yaşamlarına devam edebilirler (29).

SRLV enfeksiyonları genel olarak, akciğerler, meme bezi, lenf düğümleri ve beyinde görülen lezyonlarla kronik, nadir olarak fakat ölümcül lenfoproliferatif hastalığa sebep olurlar (30). Solunum problemleri ve kronik kilo kaybı, egzersiz intoleransı gibi hastalıkların belirgin klinik bulguları etkenin alımından 2-3 yıl sonra görülebilir (31).

6. Semptom

Vakaların çoğunda virüs replikasyonu yavaştır ve dolaşımdaki enfekte kan hücrelerinin sayısı oldukça düşüktür (32). Bu nedenle klinik olarak hastalık latent veya ilerleyici olup birçok vakada da klinik bulgular belirgin veya karakteristik değildir (20). Yaşlanma, hastalıkların ve çevresel stres etkenlerinin bir arada bulunması nedeniyle hayvanların bağışıklık sisteminin baskılanması virüs replikasyonunu hızlandırır ve hastalığın klinik semptomlarının daha belirgin olmasına neden olur. SRLV enfeksiyonunun klinik belirtileri, virüs türüne, konakçının bağışıklık tepkisine ve virüse karşı direnç veya duyarlılığına ilişkin konakçının genetik profiline bağlıdır (11,25,33).

Maedi enfeksiyonu görülen hayvanlardaki klinik belirtiler, Visna enfeksiyonu olanlara göre daha yaygındır (34). Maedi'de klinik bulgular

özellikle 3-4 yaştan büyük koyunlarda görülmektedir. İlk olarak yavaş gelişen kondisyon kaybı, durgunluk ve dispne görülür. Solunum sayısı artar. Solunum göğüs kaslarıyla yapılır ve burun delikleri genişlemiş olarak görülür. Bu belirtiye kafadaki karakteristik ritmik kas spazmları eşlik etmektedir. Bazı durumlarda kuru öksürük ile nazal akıntı görülür ve ağızdan soluma şekillenmiştir (35). Komplike olmayan enfeksiyonlarda vücut ısısı normal seyretmektedir (36). Koyunlarda abort ve süt veriminde ciddi düşmeler görülebilir (35).

Arka ayaklarda güç kaybı, inkoordinasyon, zayıflama, tortikollis, dudak ve yüz kaslarında spazmlar oluşur. Sonraki aşamada arka bacaklardan başlayan paresis, daha az olarak da kuadripleji şekillenir. Paresis şekillenen bacaklarda refleks kaybı görülmez. İştah kaybı olmasa bile koyunlarda devamlı bir kilo kaybı şekillenmektedir (15).

Keçilerde CAEV enfeksiyonun en yaygın klinik belirtisi, yetişkin keçilerde polisinovit-artrit olup genellikle 2-4 aylık oğlaklarda ve yetişkin keçilerde de tanımlanmış olan ensefalomiyelittir (37). Her iki türde de induratif mastit görülebilir (38). Meme serttir ancak ağrılı değildir; süt üretimindeki azalma çoğunlukla doğum sonrası ilk günlerde fark edilir; bu durum genellikle «sert meme sendromu» olarak tanımlanır (21).

7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

MVV'nin klinik belirtileri patognomonik değildir, bu nedenle hastalığın saptanması için patolojik veya laboratuvar incelemelerine ihtiyaç vardır. MVV'nin erken ve etkin tanısı, hastalığın kontrolü ve ortadan kaldırılması için kritik bir aşamadır (25). Laboratuvarda uygulanan teknikler, doğrudan (virüs veya viral antijenlerin kanıtı) veya dolaylı teknikler (immünoenzimatik analizler yoluyla antikorların kanıtı) olarak sınıflandırılabilir (44).

Tanısal olarak yapılan laboratuvar testleri, antikor ve virüsleri tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. ELISA, Virus nötralizasyon, Agar Jel immunodifzyon testi (AGID), Radyo immu test (RIA), Radyo immunosorbent test (RISA) ve Western Blot (WB), spesifik antijenlere karşı antikorları tespit etmek için kullanılır (35). MVV'nin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi moleküler tekniklerle saptanması, pahalı olmasına rağmen oldukça hassas ve spesifik bir teknik olması ve bu nedenle esas olarak araştırma için kullanılması avantajına sahiptir (46).

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) yüksek hassasiyeti sayesinde antikorların erken tespitine olanak tanır, aynı zamanda çok sayıda numunenin kısa sürede (2 ila 3 saat) değerlendirilmesi mümkündür ve PCR'den daha ucuzdur.

Koyun ve keçiler enfeksiyondan iki hafta ila sekiz ay sonra serokonversiyona (antikor üretimi) başlamıştır (44). Bu, hastalığa karşı bağışıklık tepkisinin (serokonversiyon) uzun süre gerektirmesi ve bu nedenle enfekte hayvanların birçoğunun teşhis edilemeyen virüs taşıyıcıları olarak kalması nedeniyle, hastalığın ortadan kaldırılması açısından büyük bir dezavantajdır (47,48).

8. Sağaltım ve Korunma

Bu hastalıklara karşı bilinen etkili bir tedavi ve aşı bulunmamaktadır. Geçmişte zayıflatılmış ve alt birim aşuların geliştirilmesine yönelik girişimlerde bulunulsa da bunların hiçbirinin viral enfeksiyonları önlemede etkili olduğu kanıtlanmamıştır (25,49,50). Etkili bir MVV aşısının geliştirilmesinde engeller bulunmaktadır. Bunlar arasında virüse karşı yüksek antikor titreleri oluşturma ihtiyacı, viral suşların geniş genetik çeşitliliği ve bunların sürekli mutasyonları, enfeksiyon sonrası immünolojik reaksiyonun artması yer almaktadır. Tam virüs, protein ve zayıflatılmış canlı aşularla aşılamanın ardından SRLV'ye özgü nötralize edici antikolar her zaman koruyucu değildir ve bazı durumlarda kalıcı enfeksiyonu destekleyebilir (11,20). Bu nedenle enfeksiyon kontrolü, serolojik taramayla ve seropozitif hayvanların sürüden uzaklaştırılmasıyla mümkündür (51). Sekonder enfeksiyonlara karşı uygulamalar ve semptomatik tedavi yapılabilir (52). Sürü kontrolü, farklı bir yöntem olarak, enfekte hayvanların seronegatif damızlık hayvanlardan olan yavrularla değiştirilmesi veya yeni doğan yavruların enfekte damızlık hayvanlardan hemen ayrılarak farklı bir bakım ve beslemeyle mümkün olacaktır. Seroprevalansı yüksek sürülerde en etkili uygulama, en yaşlı ve daha az verimli seropozitif hayvanların yıllık olarak işletmeden çıkarılması ve bunların yalnızca seronegatif damızlık sürülerle değiştirilmesidir. Seropozitif hayvanların seçici olarak itlaf edilmesi, hastalığın hızlı kontrolünü kolaylaştırılmaz ancak, sürü düzeyinde seroprevalansın ve enfeksiyon oranının azaltılmasına katkıda bulunabilir ve gelecekte daha kapsamlı bir eliminasyon programının potansiyelini artırabilir (53,54). Bununla birlikte bu uygulamalar maliyetli olabilir (55).

9. Sonuç

Yapılan birçok çalışmada enfeksiyonun persiste olduğu ortaya koyulmuştur. Bu sebepten dolayı hastalığın yayılması oldukça kolaydır. Bazı kamu işletmelerinde MVV enfeksiyonunun oldukça yaygın olduğu, kontrol ve eradikasyon olmadığı sürece bu yayılmanın önüne geçilemeyeceği belirtilmektedir. Hastalık olduğu belirlenen koyunların kesime sevk edilmesi

en uygun eradikasyon olarak görülse de ülkemizde bu konu ile ilgili yasal düzenlemeler mevcut olmadığıın, bu işlem hayvan sahibinin inisiyatifine kalmış olarak görülmektedir. Ek olarak, hayvan hareketleri takip edilerek yayılması engellenmelidir. Hayvancılık işletmelerine antikor taraması yapılarak bölgenin envanteri çıkarılabilir (56).

Kaynaklar

1. Ramírez H, Reina R, Amorena B, de Andrés D, Martínez HA: Small ruminant lentiviruses: Genetic variability, tropism and diagnosis. *Viruses*, 2013; 5 (4):1175-1207.
2. Minguijón E, Reina R, Pérez M, Polledo L, Villoria M, Ramírez H, Leginagoikoa I, Badiola JJ, García-Marín JF, de Andrés D, Luján L, Amorena B, Juste RA: Small ruminant lentivirus infections and diseases. *Vet Microbiol*, 2015; 181(1-2):75-89.
3. Preziuso S, Magi GE, Valente C, Cuteri V. Detection of the Maedi Visna Virus in the popliteal lymph nodes of sheep infected by the respiratory route. *Vet Res Commun*, 2009;33:153-155
4. Thormar H. Maedi-Visna virus and its relationship to human immunodeficiency virus. *AIDS Rev*, 2005;7(4): 233-245.
5. Gomez-Lucia E, Barquero N, Domenech A. Maedi-Visna virus: Current perspectives. *Vet Med (Auckl)*, 2018; 9:11-21.
6. Andrásdóttir V. Maedi-visna virus as a model for HIV. *Icel Agric Sci*, 2018; 31:23-47.
7. Dawson M. Maedi-Visna. *Vet Rec*, 1980; 106:212-216.
8. Hananeh W, Barhoom S. Outbreak of Maedi-Visna in Sheep and Goats in Palestine. *WASJ*, 2009; 7:19-23.
9. Heaton MP, Clawson ML, Chitko-Mckown CG, et al. Reduced lentivirus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002467.
10. Stonos N, Wootton SK, Karrow N. Immunogenetics of small ruminant lentiviral infections. *Viruses*. 2014;6(8):3311-3333.
11. Reina R, Mora MI, Glaria I, et al. Molecular characterisation and phylogenetic study of Maedi Visna and Caprine Arthritis Encephalitis viral sequences in sheep and goats from Spain. *Virus Res*. 2006;121(2):189-198.
12. Yavru S, Şimşek A, Bulut O, Kale M. Konya bölgesindeki koyunlarda Maedi-Visna Virus enfeksiyonu üzerine serolojik araştırma. *Eurasian J Vet Sci*. 2012; 28(3):142-148.

13. Kimberling CV. Diseases of Sheep. 3. Ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 1988:274-280.

14. Pritchard GC, Spence JB, Arthur MJ, Dawson M. Maedi-Visna Virus infection in commercial flocks of indigenous sheep in Britain. *Vet Rec.* 1984; 115:427-429.

15. Prager von D, Jungblut R, Böttcher J, Vogt HR, Wurm R. Untersuchungen zum Nachweis von CAEV/MVV-Antikörpern mit verschiedenen Methoden (DIDT, ELISA, Western-Blot) im Rahmen der Maedi-Visna Sanierung in Nordrhein-Westfalen. *Tierarztl Umschau.* 1997; 52:524-529.

16. Houwers DJ, Konig CD, Bakker J, et al. Maedi-visna control in sheep. III: Results and evaluation of a voluntary control program in the Netherlands over a period of four years. *Vet Quart.* 1987; 1:29-36.

17. Yavru S, Şimşek A, Levent O, Kale M (2001): Serological survey of maedi-visna virus (MVV) infection for sheep in Turkey. In: Proceeding of X. International Symposium of Veterinary laboratory Diagnosticians and OIE Seminar on Biotechnology. Salsomaggiore-Palma, İtalya. 4-7 Temmuz 2001.

18. Schreder BEC, Yonguç AD, Girgin H, Akçora A. Antibodies to maedi-visna in indigenous sheep in eastern Turkey. *Etlik Vet Mikrobiol Derg.* 1988; 6:47-53.

19. Karaoğlu T, Alkan F, Burgu İ. Küçük aile işletmelerindeki koyunlarda maedi-visna enfeksiyonunun seroprevalansı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2003; 50:123-126.

20. Blacklaws BA. Small ruminant lentiviruses: Immunopathogenesis of Visna-Maedi and caprine arthritis and encephalitis virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2012; 35:259-269.

21. Mínguijón E, Reina R, Pérez M, et al. Small ruminant lentivirus infections and diseases. *Vet Microbiol.* 2015; 181:75-89.

22. Angelopoulou K, Brellou GD, Vlemmas I. Detection of Maedi-Visna Virus in the Kidneys of Naturally Infected Sheep. *J Comp Path.* 2006; 134:329-335.

23. Brellou GD, Angelopoulou K, Poutahidis T, Vlemmas I. Detection of Maedi-Visna Virus in the Liver and Heart of Naturally Infected Sheep. *J Comp Path.* 2007; 136:27-35.

24. López A, Martinson SA. Respiratory System, Mediastinum, and Pleurae, In Pathologic Basis of Veterinary Disease. Zachary JF, Ed. 6. Ed. Philadelphia: Mosby: St. Louis, MO; 2017:471-560.

25. Kalogianni AI, Bossis I, Ekateriniadou LV, Gelasakis AI. Etiology, epizootiology and control of maedi-visna in dairy sheep: a review. *Animals.* 2020;10(4):616.

26. Dohoo IR, Heaney DP, Stevenson RG, Samagh BS, Rhodes CS. The effects of maedi-visna virus infection on productivity in ewes. *Prev Vet Med.* 1987; 4:471-484.
27. Akkan HA, Karaca M, Tütüncü M, ve ark. Investigation of the Seroprevalance of Maedi-Visna in the Region of Van Using Elisa and Histopathological Findings. *J Anim Vet Adv.* 2009;8(8):1495-1498.
28. Heaton MP, Clawson ML, Chitko-Mckown CG, et al. Reduced lentivirus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations. *PLoS Genet.* 2012; 8(1):e1002467.
29. Pépin M, Vitu C, Russo P, Mornex JF, Peterhans E. Maedi-visna virus infection in sheep: A review. *Vet Res.* 1998;29(3-4):341-367.
30. Alvarez V, Arranz J, Daltabuit-Test M, et al. Relative contribution of colostrum from Maedi-Visna virus (MVV) infected ewes to MVV-seroprevalence in lambs. *Res Vet Sci.* 2015;78(3):237-243.
31. Keen JE, Hungerford LL, Littledike ET, Wittum TE, Kwang J. Effect of ewe ovine lentivirusinfection on ewe and lamb productivity. *Prev Vet Med.* 1997; 30:155-169.
32. McNeilly TN, Baker A, Brown JK, et al. Role of Alveolar Macrophages in Respiratory Transmission of Visna/Maedi Virus. *J Virol.* 2008; 82:1526-1536.
33. Gayo E, Polledo L, Balseiro A, et al. Inflammatory Lesion Patterns in Target Organs of Visna/Maedi in Sheep and their Significance in the Pathogenesis and Diagnosis of the Infection. *J Comp Pathol.* 2018; 159:49-56.
34. Christodoulopoulos G. Maedi-Visna, Clinical Review and Short Reference on the Disease Status in Mediterranean Countries. *Small Rum Res.* 2006; 62:47-53.
35. Arık C, Acar A, Gür S. Afyonkarahisar İli ve Çevresinde Maedi-Visna Virus Enfeksiyonunun Klinik ve Serolojik Olarak Araştırılması. *Kocatepe Vet J.* 2015;8(1):39-44.
36. Gendelman HE, Narayan 0, Stoskopf SK, ve ark. Tropism of shepp lentiviruses for monocytes: Susceptibility to infection and virus gene expression increase during maturation of monocytes to macrophages. *J Virol.* 1986; 58:67-74.
37. Cana A, Taylor N, Honhold N, et al. Sero-prevalence survey of small ruminant lentivirus (SRLV) infections in Kosovo. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2020;26(1):1-8.
38. Gregory L, Birgel Junior E, Lara M, et al. Clinical features of indurative mastitis caused by caprine arthritis encephalitis virus. *Braz J Vet Pathol.* 2009;2(2):64-68.

39. Blacklaws BA, Berriatua E, Torsteinsdottir S, et al. Transmission of small ruminant lentiviruses. *Vet Microbiol.* 2004; 101:199-208.

40. Broughton-Neiswanger LE, White SN, Knowles DP, et al. Non-maternal transmission is the major mode of ovine lentivirus transmission in a ewe flock: A molecular epidemiology study. *Infect Genet Evol.* 2010; 10:998-1007.

41. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Jackson TA. Intrauterine transmission of ovine progressive pneumonia virus. *Am J Vet Res.* 1981; 42:1795-1797.

42. Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hincheli KW. Ovine progressive pneumonia (Maedi, Maedi-Visna). In *Veterinary Medicine A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.* 9. ed. W.B. UK: Saunders Company Ltd; 2000:1186-1189.

43. McNeilly TN, Tennant P, Lujan L, Perez M, Harkiss GD. Di Differential infection efficiencies of peripheral lung and tracheal tissues in sheep infected with Visna/maedi virus via the respiratory tract. *J Gen Virol.* 2007; 88:670-679.

44. Peterhans E, Greenland T, Badiola J, et al. Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res.* 2004; 35:257-274.

45. Preziuso S, Sanna E, Sanna MP, et al. Association of maedi visna virus with *Brucella ovis* infection in rams. *Eur J Histochem.* 2003; 47:151-1588.

46. Pepin M, Vitu C, Russo P, Mornex JF, Peterhans E. Maedi-visnavirus infection in sheep: a review. *Vet Res.* 1998; 29:341-367.

47. Hüttner K, Seelmann M, Feldhusen F. Prevalence and risk factors for Maedi-Visna in sheep farms in Mecklenburg-Western-Pomerania. *Berl Münch Tierärztl.* 2010; 123:463-467.

48. Azkur AK, Aslan ME. Serological and Epidemiological Investigation of Bluetongue, Maedi-Visna and Caprine Arthritis-Encephalitis Viruses in Small Ruminant in Kirikkale District in Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2011; 17:803-808.

49. Cheevers WP, Knowles DP, McGuire TC, Baszler TV, Hullinger GA. Caprine arthritis-encephalitis lentivirus (CAEV) challenge of goats immunized with recombinant vaccinia virus expressing CAEV surface and transmembrane envelope glycoproteins. *Vet Immunol Immunopathol.* 1994; 42:237-251.

50. Petursson G, Matthiasdottir S, Svansson V, et al. Mucosal vaccination with an attenuated maedi-visna virus clone. *Vaccine.* 2005; 23:3223-3228.

51. Preziuso S, Or ME, Giammarioli M, et al. Maedi-visna virus in Turkish sheep: a preliminary serological survey using ELISA test. *Turk J Vet Anim Sci.* 2010;34(3):289-293.

52. Çelik ÖY, Akgül G, İrak K. Investigation of Seroprevalence of Maedi-Visna and Caprine Arthritis Encephalitis in Sheep and Goats in Siirt Province. *Atatürk Univ Vet Bil Derg.* 2018;13(3):274-277.

53. Pérez M, Biescas E, de Andrés X, et al. Visna/Maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a successful control programme in Aragón (Spain). *Vet J.* 2010; 186:221-225.

54. Reina R, Berriatua E, Lujan L, et al. Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: An update. *Vet J.* 2009; 182:31-37.

55. Sait A, Ince OB. Investigation of the Epidemiology of Small Ruminant Lentivirus Infections southeast part of the Marmara region of Turkey. *J Hellenic Vet Med Soc.* 2022;73(4):5053-5060.

56. Tan MT, Alkan F. Türkiye’de maedi-visna enfeksiyonunun seroepidemiolojisi ve virus izolasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2002;49: 45-50.

BÖLÜM X

OBEZİTEDE ADİPOKİNLER

Adipokines in Obesity

Berkay OLGÜNER¹ & Nuri MAMAK²

¹(Vet. Hek.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: 2140307002@ogr.mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3579-8097

²(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: nmamak@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9752-9709

1. Giriş

Obezite, vücutta aşırı birikmiş olan fazla yağ dokusuyla sağlığı olumsuz etkileyebilecek bir durumdur (1). Evcil hayvanlarda obezite önemli bir sorundur ve tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Tüm canlılarda aşırı vücut yağı birikimi, bir dizi olumsuz metabolik sonuca sebep olmaktadır. Bir dönem sadece depo görevi olduğu düşünülen adipoz doku, sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarla karbonhidrat ve yağ metabolizması, enerji düzenlemesi, inflamasyon süreci ve pıhtılaşma faktörleri gibi etkilere sahip bir endokrin organ olduğu belirlenmiştir (2).

2. Obezite

Obezite insanlarda, vücut kitle indeksine (VKİ) bakılarak tanımlanır (3). Normal kilolu insanlarda VKİ 18,8-24,9 kg/m² arasında, kilolu insanlarda 25-29,9 kg/m² ve obez olan insanlarda > 30 kg/m² olarak kabul edilir (4). İnsanlarda boy ve kilo ölçümü ile obezite tanısı koymak basit bir yöntemdir (3). Obezite insanlarda normal kilosunun %15 üzerine çıktığı

durumlarda meydana gelir (5). Irk, tür, cins ve yaş farklılıklarından dolayı, pet hayvanlarında aşırı kilo ve obezite tanısını koymak insanlara göre daha zordur (3). Pet hayvanlarında vücut kondüsyon skorlaması için farklı uygulamalar geliştirilse de bazı eksiklikler ve tanının doğrulanmasındaki tutarsızlıklar sebebi ile az sayıda test günümüzde kullanım için onay almıştır (5). Morfometrik ölçümlerden en çok kullanılanları boyutsal değerlendirme ve vücut kondüsyon değerlendirmesidir. Boyutsal değerlendirmede, yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesi ile uzunluk ölçümü (örneğin, baş, toraks veya bacak gibi) veya göğüs kafesi etrafı ölçümü arasında bir ilişki bulunmaktadır (3). Köpeklerde ırklar arasındaki farklılıklar sebebiyle köpekler için de benzer bir vücut kondüsyon skoru skalası kullanılmaktadır (3). Vücut kondüsyon skoru öznel ve semikantitatif, karın yağı ve derialtı adipoz doku (örneğin, göğüs kafesi, sırt omurgaları ve bel) ile ilişkili belirteçlerin görsel ve dokusal değerlendirmesi olarak tanımlanmaktadır (3).

2.1. Obeziteye Etki Eden Faktörler

Obezitenin başlıca nedeni bireyin gün içinde harcadığı enerjiden fazla enerji almasıdır. Obezite kalori alımı ile harcanan kalori arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Yine de etiyojisinde birden çok faktör vardır. Pet hayvanlarında obezite için risk faktörleri; genetik olarak yatkın ırklar, yaş, cinsiyet, kısırlaştırma, endokrin hastalıklar, ilaç tedavileri, yem alım şekilleri ve yetersiz egzersiz olarak tanımlanmaktadır (6).

3. Adipoz Dokunun Normal Metabolik İşlevi

Başlıca adipositlerin yanı sıra pre-adipositler, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve lökositlerden oluşan adipoz doku, sistemik metabolik düzenlemenin önemli bir parçası olarak giderek daha fazla kabul görmektedir (7). Adipoz doku yakıt rezervuarı olarak görev görür ve vücudun ısısını korur. Aynı zamanda lipid mobilizasyonunu kontrol eder (8).

Adipoz doku enerji depolamanın yanı sıra son derece aktif bir endokrin fonksiyona sahiptir. Sistemik metabolizma ve inflamasyonu düzenleyen çeşitli faktörler üretir (9). Bu faktörler arasında olan adipokinler, adipoz doku tarafından salgılanan sitokinler olarak tanımlanmaktadır. Bu sitokinler arasında leptin, resistin, chemerin, apelin, vistafin, omentin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi birçok adipokin vardır (7). Bunlardan üçü olan leptin, adinopektin ve resistinin gıda alımını, üreme faaliyetini, insülin duyarlılığını ve bağışıklık tepkilerini düzenleme görevleri vardır (10).

4. Obezitede Adipokinler

Obez hayvanlarda ve insanlarda insülin direncine katkıda bulunan olası bir mekanizma, adiposit türevli sitokinlerin salgılanmasıdır. Bu sitokinlerin en iyi bilinenleri leptin ve adiponektindir, ancak çok sayıda sitokinler de (örneğin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, apelin ve Nikotinamid Fosforibozil Transferaz) vardır. (11, 12)

5. Leptin

Obezite (ob) geni tarafından kodlanan ve tokluk hormonu olan leptin, açlığı engelleyerek enerji dengesini düzenler (13-15). Öncelikli olarak adipoz doku tarafından sentezlense de diğer organlarda da üretilebilir (7). İnsanlarda ve farelerde plasenta, mide ve meme bezinden salgılandığı gösterilmiştir (16). Leptinin tokluk etkisi; kan-beyin bariyerini geçerek ve gıda alımını ve vücut ağırlığını düzenleyen primer açlık merkezi olan hipotalamusu hedef alarak, gıda alımını azaltarak ve glikoz ve yağ metabolizmasını düzenleyerek adipoz doku kütlesinin düzenlenmesiyle elde edilir (13). Bunu destekler şekilde leptin ekspresyonu (ob/ob) veya reseptör fonksiyonu (db/db) eksikliği olan fareler, artan gıda alımı, azalan enerji harcaması ve şiddetli erken başlangıçlı obezite sergilemektedir (17, 18).

Leptin iştahı engellediği ve kilo kaybını teşvik ettiği için obezite ve ilişkili bozuklukların tedavisi için yaygın olarak terapötik bir hedef olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte obez hastaların çoğu leptin direnci göstermektedir (7). Ne yazık ki leptin direncinin nedenleri muhtemelen çok faktörlüdür ve bu da sorunun tanımlanmasını ve tersine çevrilmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca leptin direnci, hormonun hipotalmus üzerindeki tokluk etkilerinin körelmesine ve vücudun enerji metabolizmasının eş zamanlı olarak düşmesine neden olarak daha fazla kilo alımına veya en azından kilo kaybının zorlaşmasına neden olur (19).

Leptin normal üreme ve bağışıklık fonksiyonunda ve insülin duyarlılığının modülasyonunda rol oynar ve genel olarak proinflamutar, protrombik, prooksidan ve adinopektine zıt etkilere sahip gibi görünmektedir (19).

5.1. Köpek ve Kedilerde Leptin

Leptin eksikliği kemirgenlerde ve insanlarda ciddi obezite gelişimine yol açtığı açık olsa da insanlarda obezitenin yaygın bir nedeni değildir ve bugüne kadar köpeklerde veya kedilerde belgelenmemiştir (20). Aksine, obez insanların ve köpeklerin ve kedilerin çoğunda dolaşımdaki leptin konsantrasyonları

yüksektir ve sorun leptin eksikliği değil, hipotalamusta leptine verilen son organ yanıtının azalmasıdır. Dolayısıyla leptin veya reseptöründeki spesifik genetik mutasyonlarla ilişkili olmayan obezite, leptin direnci ve hiperleptinemi ile karakterize edilir (19). İnsanlarda hiperleptinemi yaşlanmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir ancak bu durum henüz köpeklerde veya kedilerde bildirilmemiştir (21, 22).

Köpeklerde dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu etkileyen ana faktör yağ gibi görünmektedir. Bununla birlikte diğer türler gibi köpeklerde de yemekten sonra dolaşımdaki leptinde geçici bir artış görülür (23). Dolaşımdaki zirve, yemekten yaklaşık 5-8 saat sonra ortaya çıkar ve leptin konsantrasyonları açlık seviyelerinin 2-3 katına ulaşabilir (24). Yapılan bir çalışmada köpekler VKS'ye göre gruplandırıldığında yaşın plazma leptin düzeylerinde belirli bir etkisinin olmadığı ancak yavru köpeklerin (1 yaşından küçük) daha düşük plazma leptin konsantrasyonlarına sahip olma eğiliminde olduğu görülmüştür (25). Bu durumun düşük vücut yağ kütlesi ve genç yaşta büyüme için yüksek enerji ihtiyacından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada köpeklerde cinsiyetin veya kısırlaştırmanın belirgin bir etkisi görülmemiştir. Ancak diğer araştırmacılar cinsiyetin ve östrus döngüsünün etkisinin olduğunu öne sürmüşlerdir (26). Leptin seviyelerini etkileyen diğer bir faktör ise ırktır. Bir çalışmada Shetland sheepdog ırkı köpeklerin minyatür daschund, shih tzu ve labrador retriever gibi diğer ırk köpeklere göre daha yüksek leptin konsantrasyonlarına sahip olma eğiliminde olduğu görülmüştür (25).

Kedilerde ise leptin dolaşımında kısmen proteine bağlanır. Diğer türlerde olduğu gibi dolaşımdaki leptin öncelikle kedilerde vücut yağ kütlesini yansıtır (27-29) ve kilo kaybı periferik kan leptin seviyelerinde bir düşüş ile ilişkilidir (30). Leptin seviyeleri açlık durumuna kıyasla beslenenlerde hafifçe artar (27, 31). Yağ kütlesinden bağımsız olarak insüline dirençli kediler insüline duyarlı kedilere kıyasla daha yüksek leptin konsantrasyonuna sahiptir (31). Bazı çalışmalarda, kısırlaştırmanın kedilerde vücut ağırlığı ve dolaşımdaki leptin üzerindeki etkileşimini incelemiştir. Genel olarak kısırlaştırmanın ardından leptinde artışlar meydana gelmekte ve ameliyat sonrası kazanılan vücut yağ miktarı ile ilişkilendirilmektedir (28, 32, 33). Normal yağ kütlesine sahip kısırlaştırılmış erkek ve dişi kedilerde kısırlaştırılmamış erkek ve dişi kediler arasında serum leptin konsantrasyonunda bir fark bulunmamıştır (24).

6. Adiponektin

Adiponektin insülin duyarlılığını etkileyen, kardiyovasküler koruma ve antiinflamatuar etki gösteren bir adipokindir (34-36). Dolaşımda trimer,

hekzamer (düşük moleküler ağırlıklı (LMW)) ve yüksek ağırlıklı multimerler (HMW) olarak bulunmaktadır. Aşırı kilolu ve obez bireyler, diğer formlarla karşılaştırıldığında HMW adiponektin formunun göreceli olarak daha düşük bir orana sahiptir (24). HMW adiponektinin toplam adiponektine göre yüzdesi kilo kaybıyla birlikte artar (37). Adiponektinin dolaşımdaki seviyeleri insülin ve leptin gibi diğer konvansiyonel hormonlara kıyasla oldukça yüksektir (38). Dolaşımdaki adiponektin birden fazla dokuyu hedef alabilmekte ve insülin duyarlılığının yanı sıra enerji homeostazısını da düzenleyebilmektedir. Karaciğer, adiponektinin primer hedef dokusudur ve karaciğerde ağırlıklı olarak insülin duyarlılığının etkisine katkıda bulunur (24).

Leptinin aksine yağ kütleindeki artışlar dolaşımda adiponektinin azalmasına neden olurken, kilo kaybı insanlarda, primatlarda ve kemirgenlerde adiponektin konsantrasyonlarının artmasına neden olur (39, 40). Obezitede leptin konsantrasyonları tipik olarak artar. Leptinin aksine yağ kütleindeki artışlar dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonlarının azalmasına neden olur ve tersine, kilo kaybı normal adiponektin konsantrasyonlarına dönüşle sonuçlanır (39). Ayrıca, insanlarda adiponektin konsantrasyonları vücut yağ kütleli, açlık insülin konsantrasyonları ve plazma trigliserit konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterir (41). Adiponektindeki bu azalmanın altında yatan mekanizmalar bilinmese de değişiklikler üç düzeyde gerçekleşiyor gibi görünmektedir. Bunlar, toplam adiponektin üretiminde azalma, adiponektinin moleküler ağırlık formlarının göreceli oranlarındaki değişiklikler ve adiponektin genlerinin ekspresyonundaki değişikliklerdir (42).

Köpek ve kedilerde yapılan çalışmalar adiponektinin obezitede azaldığını göstermekte ve hormonun metabolik değişiklikler, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde benzer rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir (19).

7. Resistin

Resistin ilk olarak 2001 yılında farelerde keşfedilmiş ve adını insülin etkisine direnme yeteneğinden almıştır (43). Farelerde bulunan resistinin ana kaynağı beyaz adipoz dokudur (41). İlk keşfedildiği zamanlar obezite ve diyabet arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür (43).

Bugüne kadar resistinin köpek veya kedi adipositlerinden salgısı belgelenmemiştir. Ayrıca resistin reseptörü de bulunmamıştır (19). Resistin ilk tanımlandığında birkaç farklı önemli özellik bildirilmiştir. Plazma resistin düzeyleri genetik olarak obez ve beslenmeyle obez yapılan farelerde artmıştır (43). Resistin karşıtı bir antikorun uygulanmasıyla obez ve insülin direnci olan hayvanlarda insülin duyarlılığı artmıştır. Sağlıklı farelerde ise rekombinant

resistin uygulaması glukoz toleransını ve insülin etkisini bozmuş, adipositlerde insülin tarafından indüklenen glukoz alımını bozmuştur. Bu gözlemlerden hareketle resistinin farelerde insülin direnci ve obezitede rol oynadığı sonucuna varılmıştır (43). Ancak bu bulguların insan çalışmalarına uygulanabilirliğini belirlemenin zor olduğu görülmüştür. Çünkü farelerde beyaz adipoz dokudan salgılanan resistin insanlarda başlıca dolaşımdaki monositlerden, az bir miktarda ise adipoz dokudan salgılanır (44).

8. Anjiyotensinojen ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Vücutta en iyi bilinen metabolik sistemlerden biri renin-anjiyotensin-aldosteron sistemidir ve vasküler homeostaz, su dengesi ve böbrek fonksiyonundaki önemi kabul edilmiştir. Bu nedenle bu sistemin adiposit biyolojisinde ve özellikle adiposit farklılaşması ve metabolizmasında önemli bir rol oynadığının kabul edilmesi önemli bir keşiftir (45). Beyaz yağ dokusu, insanlarda ve kemirgenlerde anjiyotensinojenin ana kaynağıdır ve anjiyotensin II nin bu öncülünün salgılanmasında karaciğerden sonra ikinci sırada yer alır (46). Aslında renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim, yağ dokusunda da yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve adiposit farklılaşması, boyutu ve insülin duyarlılığı üzerinde yerel olarak anjiyotensin II üretiminin rolü olduğu görünmektedir (46, 47). Obez insanlarda artan anjiyotensinojen üretimi kardiyovasküler rahatsızlıklar ve böbrek rahatsızlıklarının gelişiminde rol oynar. Adipositlerden gelen anjiyotensinojen artışı, dolaşımdaki anjiyotensin II konsantrasyonlarının artmasına neden olur ve artan aldosteron seviyesi böbrekte sodyum retansiyonunu teşvik eder. Bu durum damar büzücü aktivitenin artmasına neden olur ve hipertansiyona ve böbrek disfonksiyonuna sebep olabilir (48). Obez kemirgenlerde yapılan çalışmalar, bu sistemin bozulmasının sonunda böbrek kan akımının ve glomerüler filtrasyonun azalmasına, hipertansiyonun gelişimine yol açtığını göstermektedir. Bu durum böbrek fonksiyonları ve böbrek hastalıklarının gelişimi açısından potansiyel olarak zararlıdır (46, 48). Resistin gibi bu sistemin de köpek ve kedilerde adipositler ve obezitedeki rolü iyi anlaşılmamaktadır. Sadece bir çalışmada, obezitede bu sistemin aktivasyonu kanıtlanmıştır ve bu sistemin böbrekteki fonksiyonel ve yapısal değişikliklere etkisi insan hastalığı modeli olarak incelenmiştir (48).

9. Apelin

Adipositler, vasküler stroma hücreleri ve kalp tarafından üretilen apelin; artan insülin seviyeleri ve ayrıca obezite ile artar (49). Kardiyak apelin

seviyeleri anjiyotensin II ile aşağı regüle edilir ve kalp yetmezliği olan hayvan modellerinde anjiyotensin tip 1 reseptör blokörleri ile geri yüklenir (50). İskemik kardiyomyopati ve hipoksi apelin seviyelerini artırır (51, 52). Bununla birlikte atriyal fibrilasyon ve kronik kalp yetmezliği azalmış apelin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (53). Apelin, kahverengi yağ dokusu ayrılma proteinlerinin ekspresyonunu kolaylaştırarak ve adiponektin seviyelerini değiştirerek insülin direncini düzenleyebilir (54). Apelin muhtemelen dokuların insülin duyarlılığını artırmaktadır (55). Açlık, apelin salgılanmasını engelleyen bir faktördür ve insülinde olduğu gibi yemekten sonra konsantrasyonu artar (56).

İlginç bir şekilde obez ve hiperinsülinemik deneklerde plazma apelin düzeyi artmıştır (56, 57). Obezitenin kendisi muhtemelen artmış plazma apelinin ana belirleyicisi değildir. İnflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer faktörler de obezitede gözlenen plazma apelinindeki değişiklikleri açıklayabilir (58, 59). Dolayısıyla apelin artışı insülin direncine verilen telafi edici yanıtın kaynaklanan metabolik düzensizliklere bağlı olabilir (60, 61).

10. Vistafin

Vistafin lenfositler tarafından da üretilebilir (62). Obezitede yukarı regüle edildiği, insülin sekresyonu, insülin reseptörü fosforilasyonu ve ilişkili birçok beta hücre fonksiyonunun ekspresyonu üzerindeki etkisi nedeniyle glikoz homeostazisinin düzenlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir (63). Aynı zamanda güçlü proinflamatuvar fonksiyona sahiptir ve lökositleri ve sitokinleri aktive ederek yağlanmayı artırır (62). Ayrıca aktif nötrofillerin apoptozunu inhibe ederek hem akut akciğer hasarı gibi durumlarda hasar nedenlerinden biri hem de sepsiste potansiyel bir terapötik ajan olarak etki gösterir (64, 65). Farelere vistafin verilmesi kan glikoz seviyelerini düşürür (63). Dolaşımdaki vistafin seviyeleri beyaz adipoz doku birikimi ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada daha fazla vücut kitle endeksine sahip çocuklarda vistafin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (66).

11. Chemerin

Chemerin yakın zamanda keşfedilen adipoz dokuya özgü bir adipokindir. Adiposit farklılaşmasında ve gelişiminde önemli rol oynar (67). Ayrıca glikoz, lipid metabolizması ve inflamasyon düzeyleri üzerinde etkisi vardır (68, 69). Yağ dokusu, karaciğer epitel hücreleri, endotel fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir (70). Chemerin chemokin benzeri reseptör 1 (CMKLR1) adı verilen bir reseptör yoluyla adiposit farklılaşmasını ve adipogenezini kontrol

eder (69). Bu sürecin hem proinflatuvar hem de anti inflamatuvar yanıtlarda rol oynadığı düşünülmektedir (67). Serum chemerin seviyeleri aşırı kiloda ve obezite de artar (71). Düşük dereceli inflamasyon, kan basıncı ve insülin direnci gibi obezite ile ilişkili korelasyonlar bazı hastalarda tespit edilmiştir (72, 73). Bu nedenle sistemik chemerin düzeylerinin metabolik sendromla ilişkisi tam olarak çözülememiştir (74). Serum chemerin seviyeleri kalıtsaldır ve varyasyonların yaklaşık %16-25'i genetik faktörlere bağlanmaktadır (71).

12. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

Başlıca hepatositler ve endotel hücreleri tarafından üretilen plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) visseral ve subkutan beyaz adipoz dokuda daha yüksek oranda eksprese edilen ve salgılanan bir adipokindir (75). Bu adipokin için önemli bir kaynak da stromal vasküler hücrelerdir (76). PAI-1, fibrinolitik kapasitenin azalmasından sorumludur ve sonuç olarak kardiyovasküler risk faktörü kabul edilir (77). Yapılan bir çalışmada, PAI-1'in sadece obezitede artmayabileceği, obezite ve insülin direncinde doğrudan bir rolü olabileceği belirlenmiştir (78). Merkezi yağlanmaya sahip hastalarda dolaşımdaki PAI-1 artmıştır (79, 80). Kilo kaybı, PAI-1 plazma konsantrasyonunda azalma ve subkutanöz beyaz adipoz doku tarafından ekspresyon ile ilişkilendirilmiştir (81).

13. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA) öncelikle başlıca adipositler tarafından salınan bir adipokindir (82, 83). SAA obezitede önemli ölçüde artar ve sistemik inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir (84, 85). SAA bir akut faz proteini olarak kardiyovasküler olaylarda öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilir. Normal konsantrasyonda SAA, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile birleşerek ağırlıklı olarak heterojen bir HDL fraksiyonu oluşturur (86). Oksidatif koşullar altında SAA ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kompleksi de oluşabilir (87). Dolaşımdaki SAA-LDL, artışı inflamasyon ile ilişkilidir ve obezite ile ilişkili bozukluğu olan bireylerde kardiyovasküler hastalık için belirleyici olabilir (87, 88).

14. Retinol Bağlayıcı Protein- 4

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), retinolün (A vitamini) vücutta taşınmasından sorumlu olan bir faktördür (89). Öncelikli olarak karaciğer tarafından salgılanmasına rağmen, visseral beyaz adipoz doku da bu adipokinin

önemli bir kaynağıdır (90). Yapılan bir çalışmada deneysel modellerde serum RBP-4'ün karaciğerde glikoneojenik enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek ve kaslarda insülin sinyalinin bozarak insülin direncine katkıda bulunduğunu göstermiştir (91). Aynı araştırmacılar RBP-4'ün insanlarda obezite ve tip 2 diyabette de arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada obez, glikoz intoleransı olan tip 2 diyabet hastalarında ve tip 2 diyabet için güçlü aile geçmişine sahip obez olmayan deneklerde, RBP-4 ile insülin direnci arasında şiddetli bir pozitif ilişki bulunmuştur (92-94).

15. Vaspin

Vaspin (visseral adipoz dokudan üretilen serin proteaz inhibitörü) visseral beyaz adipoz dokuda eksprese edilen bir adipokindir (95, 96). Yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan farelerde, vaspin uygulaması insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını iyileştirmiş ayrıca insülin direnci için aday genler ifadesini değiştirmiştir (95). Merkezi vaspin uygulaması gıda alımının azalmasına yol açmasına rağmen etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır (97, 98). Yağ kütlesi artışı, vaspin ekspresyonunun ve dolaşımdaki konsantrasyonunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir (96, 99, 100). Bir çalışmada obez deneklerde insülin direnciyle ilgili parametrelerde iyileşme ile birlikte hafif kilo kaybını takiben serum vaspin seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular vaspinin insülin direnci durumlarında yukarı regüle edilen proteazların etkisini antagonize etmek için telafi edici bir yanıt sağlayabileceğini düşündürmüştür (101).

16. Omentin

Omentin visseral beyaz adipoz dokudaki stromal vasküler hücrelerinde eksprese edilen bir adipokindir. Etkileri visseral adipositlerde parakrin artmış insülinle uyarılmış glikoz alımıyla ilişkilidir (102). Subkutan yağ da omentin insülin etkisini güçlendirebilir. Omentin, TNF- α 'nın indüklediği adezyon moleküllerinin ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle omentin, endotel disfonksiyonunu ve ateroskleroza hafifletmek için anti inflamatuvar etkisi nedeniyle potansiyel fayda sağlayabilir (103). Ne yazık ki omentin gen ekspresyonu obezitede azalıyor gibi görünmektedir. Zayıf bireyler, obez veya aşırı kilolu bireylere kıyasla daha yüksek plazma omentin konsantrasyonlarına sahiptir (101, 104). Ayrıca, omentin, VKİ ve dolaşımdaki leptin gibi obezite belirteçleri ile negatif korelasyon göstermiştir (101, 105).

17. İnflamatuvar Sitokinler (İnterleokinler, TNF- α)

Obezite kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilir. Obezite ile ilişkili olan kronik inflamasyon, insülin direnci, dislipidemi, kalp rahatsızlıkları riskini, hipertansiyon ve inme riskini artırır ve osteoartrite neden olur. Normal kilolu insanlarda adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonları düşüktür veya yoktur. Ancak obezite de adipokin üretimi düzensizleşir ve bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artarken inflamatuvar süreci destekleyen sitokinlerin de salgılandığı makrofajlar adipoz dokuya çekilir (106). Adipoz dokudan çok sayıda inflamatuvar sitokinler üretilse de TNF- α ve IL-6 köpek ve kedilerde dahil olmak üzere her türde adipoz dokudan üretilen sitokinler arasında en çok incelenenlerdir (45). TNF- α , ismini akut bakteriyel enfeksiyondan sonra kanser hücrelerinin nekrozunu gerçekleştirme yeteneğinden almıştır. Bununla birlikte bu sitokin inflamasyon, otoimmün hastalıklar, tümör oluşumu, viral replikasyon, septik şok, ateş ve obezite gibi birçok süreçte aktif olarak yer almaktadır (107, 108). TNF- α 'nın, lipoprotein lipaz gibi birçok adipoz-spesifik genin ekspresyonunu baskılayarak ve lipolizi uyararak adiposit metabolizmasında yer aldığı belirlenmiştir (109). Daha sonraki zamanlarda ise adipoz dokuda glucose transporter type 4 (GLUT4)'ü baskılayarak insülin direncinin gelişiminde bir rol aldığı gözlemlenmiştir (110). Kemirgenler üzerindeki çalışmalar TNF- α 'nın insülin direnci gelişiminde rol oynadığını kanıtla da bu sitokinin etkilerini nötralize etmeye yönelik insan çalışmaları insülin duyarlılığında daha düşük etkili sonuçlar vermiştir. Bu nedenle TNF- α 'nın insülin direnci gelişimindeki rolü henüz tam anlamıyla keşfedilmemiştir (19). İnterlökinlerin, özellikle IL-6, şu ana kadar incelenen tüm türlerde obeziteye bağlı inflamasyonda önemli bir rol oynadığı görülmüştür. İnsanlarda serum IL-6 konsantrasyonları tip 2 diyabet ve metabolik sendromda artar ve vücut yağ kütleindeki artış ile ilişkilidir. Adipoz dokudan salgılanan IL-6'nın etkilerinden bazıları karaciğerde trigliserit salgısını uyarmak, hepatositlerde insülin sinyallesini inhibe etmek ve karaciğerde C reaktif protein sentezini indüklemesidir (107). Beyaz adipoz doku başlıca C reaktif protein, interlökinler ve platelet aktivasyon inhibitörleri olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinlerin de kaynağıdır (107, 111). Özellikle adipoz dokunun artmasıyla birlikte gelen kronik ve hafif inflamatuvar durum, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla belgelenmiştir ve obeziteye bağlı inflamasyonun, obezite ile ilişkili bozuklukların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir patojenik rol oynadığına dair kanıttır (19).

18. Köpek ve Kedilerde İnflamatuvar Adipokinler

Köpeklerde proinflamatuvar sitokinlerin obezite ve obezite ile ilişkili bozuklukların patogenezindeki rolünü belgelemek için yapılan çalışmalar son zamanlarda artmıştır (19). Köpek adipoz dokusunda adipokinlerin mRNA'sını tespit etmek için reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu kullanarak araştırmacılar adipoz dokunun adipositlerinde anjiyotensinojen, IL-6, haptoglobin ve nerve growth faktörü belirlemiştir (112). Bazı araştırmacılar ise deneysel olarak obez yapılan köpeklerde TNF- α , insülin benzeri büyüme faktörü ve esterleşmemiş yağ asitlerinde artış bildirmişlerdir. Bu artışlar artan vücut yağ kütlesi ve azalmış insülin duyarlılığı ile birlikte gözlemlenmiştir (12). Bu iki çalışma da insan ve kemirgenlerle benzer sonuç vermiş olup köpeklerde obezitenin bu türlerde tanımlanan fizyolojik ve patolojik değişimlere sahip olduğunu göstermiştir. Obez köpeklerde yapılan bir başka çalışma köpeklerin biyokimyasal olarak insülin direnci göstermelerine rağmen C-reaktif protein konsantrasyonlarında artış yerine önemli derecede düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgu, obezitede C-reaktif protein konsantrasyonlarının arttığı insan çalışmalarına göre farklılık göstermektedir (113). Kedilerde ise proinflamatuvar sitokinler konusunda yeterli çalışmalar yoktur (19).

19. Sonuç

Adipoz dokunun vücutta çok çeşitli görevleri olsa da endokrin fonksiyonları daha ön plana çıkmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin proinflamatuvar aktivite, iştah kontrolü gibi işlevleri vardır. Özellikle proinflamatuvar aktivite gösteren adipokinler kalp rahatsızlıkları, insülin direnci gibi metabolik bozukluklarda önemli belirteçlerdir. Tüm bunlara rağmen çalışmalar henüz yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404 (6778), 635-643.
2. Kershaw EE., Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6), 2548-2556.
3. Shearer P., Mus C., & Mgt G.C.R. Literature review-canine, feline and human overweight and obesity. *Bark-Banfield Applied Research and Knowledge team*. 2010;1-8.
4. Ogden CL. Obesity among adults in the United States-no change since 2003-2004 (No. 1). US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2007

5. German AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr.* 2006;136(7),1940S-1946S.

6. Diez M., Nguyen P. The epidemiology of canine and feline obesity. *Waltham Focus Dog and cat obesity.* 2006;1.

7. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol.* 2016;231(3), R77-R99.

8. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007;48(6), 1253-1262.

9. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444(7121), 875-880.

10. Richard AJ, White U, Elks CM ve ark. Adipose tissue: physiology to metabolic dysfunction. *Endotext [Internet].* 2020

11. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1), 1-16.

12. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2), 129-139.

13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M ve ark. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505), 425-432.

14. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M ve ark. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269(5223), 543-546.

15. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW ve ark. (1996). Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes.* 1996;45(11), 1455-1463.

16. Iwase M, Kimura K, Sasaki N ve ark. Canine leptin: cDNA cloning, expression and activity of recombinant protein. *Res Vet Sci.* 2000;68(2), 109-114.

17. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 1978;14, 141-148.

18. Lee GH, Proenca R, Montez JM ve ark. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 1996;379(6566), 632-635.

19. Zoran DL. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40(2), 221-239.

20. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S ve ark. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007;356:237-47.

21. Gabriely I, Ma XH, Yang XM ve ark. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging. *Diabetes.* 2002;51:2951-8.

22. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1129–36.
23. Ishioka K, Hatai H, Komabayashi K ve ark. (2005). Diurnal variations of serum leptin in dogs: effects of fasting and re-feeding. *Vet J.* 2005;169(1), 85-90.
24. Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol.* 2009;38(2), 136-156.
25. Ishioka K, Hosoya K, Kitagawa H ve ark. Plasma leptin concentration in dogs: effects of body condition score, age, gender and breeds. *Res Vet Sci.* 2007;82(1), 11-15.
26. Saleri R, Tirelli M, Grasselli F ve ark. Sexual dimorphism of blood leptin levels in dog (in Italian). *Veterinaria (Cremona).* 2003;17:47-51.
27. Backus RC, Havel PJ, Gingerich RL ve ark. Relationship between serum leptin immunoreactivity and body fat mass as estimated by use of a novel gasphase Fourier transform infrared spectroscopy deuterium dilution method in cats. *Am J Vet Res.* 2000;61:796–801.
28. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *J Feline Med Surg.* 2000;2:191–199.
29. Shibata H, Sasaki N, Honjoh T ve ark. Feline leptin: immunogenic and biological activities of the recombinant protein, and its measurement by ELISA. *J Vet Med Sci.* 2003;65(11), 1207-1211.
30. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M ve ark. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292(1), R227-R234.
31. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. *J Feline Med Surg.* 2002;4:83–93.
32. Martin L, Siliart B, Dumon H ve ark. Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2001;85:195–199.
33. Martin LJM, Siliart B, Dumon HJW ve ark. Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy. *J Feline Med Surg.* 2006;8:309–314.

34. Tomas E, Tsao TS, Saha AK ve ark. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(25), 16309-16313.

35. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5), 963-974.

36. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2), 123-130.

37. Sinha MK, Songer T, Xiao Q ve ark. Analytical validation and biological evaluation of a high-molecular-weight adiponectin ELISA. *Clin Chem.* 2007;53(12), 2144-2151.

38. Pajvani UB, Du X, Combs TP ve ark. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11), 9073-9085.

39. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10697-10703

40. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL ve ark. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001;50:1126-1133

41. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM ve ark. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46, 459-469.

42. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C ve ark. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285(3), E527-E533.

43. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S ve ark. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409(6818), 307-312.

44. Jamaluddin M, Zhang L, Yao Q ve ark. Adipocytokine Resistin Increases Endothelial Monolayer Permeability In Human Coronary Artery Endothelial Cells. *J Surg Res.* 2011; 2(165), 342.

45. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES ve ark. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes.* 2001; 50(10), 2199-2202.

46. Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol.* 2009; 38(2), 136-156.

47. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, ve ark. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003; 52(4), 942-947.
48. Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG ve ark. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286(6), E891-E895.
49. Lee DK, George SR, O'Dowd B. Unraveling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:190-194
50. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H ve ark. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:798-806.
51. Atluri P, Morine KJ, Liao GP ve ark. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. *Cell Mol Biol Lett*. 2007;12:127-138.
52. Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hänninen SL ve ark. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J*. 2007;21:1821-1830.
53. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ ve ark. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:355-360.
54. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K ve ark. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*. 2007;148(6), 2690-2697.
55. Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2).
56. Boucher J, Masri B, Daviaud D ve ark. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4), 1764-1771.
57. Daviaud D, Boucher J, Gesta S ve ark. TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006;20:E796-802.
58. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S ve ark. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg*. 2009;19: 1574-80.
59. Heinonem MV, Laaksonen DE, Karhu T ve ark. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:626-33.

60. Yu S, Zhang Y, Li MZ, ve ark. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chin Med J*. 2012;125:3440-4.

61. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, ve ark. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-430.

62. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M ve ark. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic β -cells. *J Mol Endocrinol*. 2010;44(3), 171-178.

63. Furukawa K, Hori M, Ouchi N, ve ark. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;317(3), 831-836.

64. Jia SH, Li Y, Parodo J, ve ark. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*. 2004;113(9), 1318-1327.

65. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP ve ark. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4), 361-370.

66. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS ve ark. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009;54, 1847-1856.

67. Doğan ŞB, Ballı U, Dede FÖ ve ark. Chemerin as a novel crevicular fluid marker of patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2016;87(8), 923-933.

68. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine*. 2012;42:243-251.

69. Coimbra S, Brandao Proenca J ve ark. Adiponectin, leptin, and chemerin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a close linkage with obesity and length of the disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:701915.

70. Ozcan E, Saygun NI, Serdar MA ve ark. Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig*. 2015;19:921-928.

71. Buechler C, Feder S, Haberl EM ve ark. Chemerin isoforms and activity in obesity. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5), 1128.

72. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J ve ark. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007;148, 4687-4694.

73. Coimbra S, Brandão Proença J ve ark. Adiponectin, leptin, and chemerin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a close linkage with obesity and length of the disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014.

74. Alessi MC, Peiretti F, Morange P ve ark. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Diabetes*. 1997;46: 860–7.

75. Fain JN, Madan AK, Hiler ML ve ark. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;14: 52273–82.

76. Juan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor I levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*. 1991;34:457–62.

77. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL ve ark. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor-1. *Diabetes*. 2004;53:336–46.

78. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor I and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:192–201.

79. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. Central obesity, the metabolic syndrome and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17: 535–41.

80. Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, Polak J ve ark. Adipose tissue secretion and expression of adipocyte-produced and stromavascular fraction-produced adipokine vary during multiple phases of weight-reducing dietary intervention in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1176–81.

81. Lin Y, Rajala MW, Berger JP ve ark. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2001;276:42077–83.

82. Fain JN, Taguele BM, Cheema P ve ark. Release of 12 adipokines by adipose tissue, nonfat cells, and fat cells from obese women. *Obesity*. 2010;18: 890–8.

83. Poitou C, Viguerie N, Canello R ve ark.. Serum amyloid A: production by human white adipocytes and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*. 2005;48: 519–28.

84. Zhao Y, He X, Shi X ve ark. Association between serum amyloid A and obesity: a meta-analysis and systematic review. *Inflamm Res*. 2010;59:323–34.

85. de Oliveira Leal V, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013;419, 87-94.

86. Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y ve ark. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004;174:349-56.

87. Kotani K, Satoh N, Yamada T ve ark. The potential of serum amyloid A-LDL as a novel biomarker for cardiovascular disease risk. *Clin Lipidol*. 2010;5:489-95.

88. Quadro, L ve ark. Impaired retinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein. *EMBO J*. 1999;18, 4633-4644

89. Kloting N, Graham TE, Berndt J ve ark. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal obesity fat mass. *Cell Metab*. 2007;6:79-87.

90. Yang Q, Graham TE, Mody N ve ark. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356-62.

91. Bajzová M, Kovacikova M, Vitkova M ve ark. Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. *Physiol Res*. 2008;57:927-34.

92. Graham TE, Yang Q, Bluher M ve ark. Retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354: 2552-63.

93. Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:42.

94. Hida K, Wada J, Eguchi J ve ark. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2005;102:10610-5.

95. Kloting N, Berndt J, Kralish S ve ark. Vaspın gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339:430-6.

96. Kloting N, Kovacs P, Kern M ve ark. Central vaspın administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*. 2011;54: 1819-23.

97. Brunetti L, Di Nisio C, Recinella L ve ark. Effects of vaspın, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in rat. *Peptides*. 2011;32:1866-71.

98. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J ve ark. Serum vaspın concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:372-7.

99. Chang HM, Park HS, Park CY ve ark. Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. *Metabolism*. 2010;59:1276–81.
100. Auguet T, Quintero Y, Riesco D ve ark. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;12:60.
101. Yang RZ, Lee MJ, Hu H ve ark. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253–61.
102. Zhong X, Li X, Liu F ve ark. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kB pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425:406–10.
103. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ ve ark. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56:1655–61
104. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R ve ark. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metabol Syndr*. 2012;26:37.
105. Zhuang XH, Sun FD, Chen SH ve ark. Circulating chemerin levels are increased in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Clin lab*. 2014;60(6), 983-988.
106. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005; 5(1), 70-75.
107. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. Best practice & research. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19(4), 547-566.
108. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(11), 2792-2800.
109. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091), 87-91.
110. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(6), 212-217.
111. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121), 860-867.
112. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology*. 2007; 132(6), 2103-2115.

113. Veiga AP, Price CA, de Oliveira ST, ve ark. Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. *J Vet Diagn Invest.* 2008; 20(2), 224-228.

BÖLÜM XI

KEDİ VE KÖPEKLERDE KARDİYAK HASTALIKLARA KLİNİK YAKLAŞIM VE KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER

The Clinical Approach and the Cardiac Biomarkers to Cardiac Diseases in Cats and Dogs

Serkan BOZACI¹ & Abuzer ACAR²

¹*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: bozaci.serkan@outlook.com
ORCID: 0000-0002-6239-1567*

²*(Prof. Dr.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: abuzeracar@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-4235-2763*

1. Giriş

Kalp, hayati fonksiyonların devam etmesi için organların metabolik faaliyetlerine uygun miktarda kanı dolaşım sistemine göndermesi gereken bir organdır. Köpeklerde ve kedilerde kalp hastalığı birçok nedenden dolayı gelişebilir ve farklı semptomlarla kendini gösterebilir. Kalp hastalıkları tanısında elektrokardiyografi, radyografi ve ekokardiyografi gibi yöntemler sıklıkla kullanılmasına rağmen, doğru tanının konmasında anamnez ve fizik muayene en önemli ilk adımlar olmaya devam etmektedir (1).

Biyobelirteçlerin kullanımı, hayvan sağlığı endüstrisinde artan bir trend olarak tanımlanmış ve çeşitli sağlık parametrelerinin değerlendirilmesinde uygulanmıştır. Özellikle, hastalık teşhisi, tedaviye yanıtı öngörmek ve/veya izlemek ve bir organın toksisitesini veya aldığı hasarı belirlemek için klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2).

1.1 Kalbin Anatomisi

Kalp, dolaşım sisteminin merkezi organıdır. Kalp göğüs kafesinde iki akciğer lobları arasında ve mediastinumda perikard adı verilen kese içinde bulunmaktadır. Kalbin duruşu ve büyüklüğü tür, yaş, beslenme, hastalık durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kalp, tür veya ırkın fiziksel aktivite karakteristikleriyle ilişkili olsa da yaklaşık olarak vücut ağırlığının %0,3-%1,0'i kadardır (3).

Kalbin şekli taban kısmı yukarıda, tepe kısım aşağıda koniye benzer. Köpeklerde ve kedilerde kalbin uzunlamasına eksenini değişiklik göstermektedir. Perikard, kalbi çevreleyen ve koruyan seröz bir zarıdır. Visseral ve parietal olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır. Visseral tabaka kalbin duvarına sıkıca bağlıdır ve en dış tabakasını epikardiyum oluşturur. Perikardın parietal tabakası elastik olmayan bağ dokusundan oluşur. İki tabaka arasındaki boşluk, perikard sıvısı olan az miktarda sıvı içermektedir. Kalp üç katmandan oluşmaktadır. Dışta epikardiyum, ortada miyokardiyum, iç kesimde de endokardiyum bulunmaktadır. (3, 4).

Kassal, boşluklu bir organ olan kalp temel olarak 4 odacıktan oluşmaktadır. Bunlar atrium dextrum (sağ atrium), atrium sinistrum (sol atrium), ventriculus dexter (sağ ventrikül) ve ventriculus sinister (sol ventrikül)'dir. Atriyumlar, interatriyal septum ile, ventriküller ise interventriküler septum ile ayrılır. Kalpte dört kapakçık bulunmaktadır. Sağ atrium ile sağ ventrikül arasında triküspital kapak, sol atrium ve sol ventrikül arasında ise mitral kapak bulunmaktadır. Sağ ventrikülden pulmoner arter, sol ventrikülden ise aort çıkmaktadır. Sağ ventrikül ile pulmoner arter arasında pulmoner kapak, sol ventrikül ile aort arasında aort kapağı bulunmaktadır (3,4).

1.2 Kardiyovasküler Fizyoloji

Kardiyovasküler fizyoloji, kalbin, kan damarlarının ve kanın işlevinin incelenmesidir. Kardiyovasküler sistemin birincil işlevi kanın dokulara ulaştırılmasıdır. Kan dolaşımı, vücuttaki her hücrenin ihtiyaç duyduğu oksijen ve besinler de dahil olmak üzere yaşam ve sağlık için gerekli olan çok sayıda maddeyi taşımaktadır. Bu taşıma sisteminin merkezinde, kombine emme-basma pompası olarak kan dolaşımını sağlayan kalp bulunmaktadır. Oksijenli kan, aorttan kalp kasına, dallanan koroner arterler ağı tarafından taşınır. Bu arteriyel kan daha sonra toplu akışla arteriyollere ve daha sonra her kalp kası hücresinin yakınından geçen koroner kılcal damarlara hareket eder (4,5).

Kan sol ventrikülden aorta pompalanır. Aort, akciğerler hariç vücudun her organına taze, oksijenli kan sağlayan birçok atardamar oluşturmak üzere bölünür

ve alt bölümlere ayrılır. Kan, tek tek organlardaki kılcal damarlardan geçtikten sonra damarlara girer. Küçük damarlar, tüm kan akışı vena kava yoluyla sağ atriyumuna iletilinceye kadar giderek daha büyük damarlar oluşturmak üzere birleşir. Aort ile vena kava arasındaki kan damarları (akciğerler hariç vücudun tüm organlarındaki kan damarları) topluca sistemik dolaşım olarak adlandırılır. Sağ atriyumdan kan sağ ventriküle geçer ve bu da onu pulmoner artere pompalar. Pulmoner arter, her alveolar kılcal damara kan ileten daha küçük arterlere ve arteriyollere ayrılır. Pulmoner kılcal damarlardan gelen kan, pulmoner damarlarda toplanır ve sol atriyumuna getirilir. Kan daha sonra sol ventriküle geçerek devreyi tamamlar. Pulmoner arterler ve damarlar da dahil olmak üzere akciğerlerin kan damarları pulmoner dolaşımı oluşturmaktadır. (4,5).

1.3 Kalbin Elektriksel Aktivitesi

Kalp, sırayla gevşeyip büzülerek kan damarlarında kanı iten bir pompadır. Kalp kasılması iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak sağ ve sol kulakçıklar kasılmaya başlar ve yaklaşık 0.1 saniyelik bir gecikmeden sonra sağ ve sol karıncıklar kasılmaya başlar. Atriyal kasılma, ventriküllerin kanla doldurulmasının tamamlanmasına yardımcı olur. Gecikme, ventriküler hacmin doldurulması için zaman tanır. Ventriküler kasılma, kanı sol ventrikülden aorta ve sağ ventrikülden pulmoner artere atar. Atrium ve ventriküller kasıldıktan sonra gevşer ve yeniden dolmaya başlarlar. Tüm kasılma dizisi, aksiyon potansiyeli olan bir elektrik sinyali tarafından başlatılır ve düzenlenir (3,4,5).

Kardiyak aksiyon potansiyeli kardiyak kasılmanın tetikleyicisi olduğundan, kalbin mekanik aktivitesi kalbin elektriksel aktivitesine bağlıdır. Kalbin, bir hayvanın ömrü boyunca verimli ve sürekli olarak atması için, kalbin elektriksel aktivasyonunun uygun sırayla tekrar tekrar gerçekleşmesi gerekmektedir. Sinoatriyal ve atrioventriküler düğümleri, atrioventriküler demeti, demet dalları ve Purkinje lifleri topluca kalbin özel iletim sistemi olarak adlandırılmaktadır. Bu sistem sinirlerden değil, özelleşmiş kalp kası hücrelerinden oluşmaktadır. Kalbin düzenli elektriksel aktivasyonu, aksiyon potansiyellerinin sıralı olarak yayılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Kalp atışı, kendiliğinden oluşan bir aksiyon potansiyeli ile sinoatriyal (SA) düğümde başlar. SA düğümü sağ atriyal duvarda, vena kavalanın sağ atriyumuna girdiği yerin yakınında bulunur. Elektriksel aktivasyon daha sonra SA düğümünden çevredeki sağ atriyal miyokardiyuma ve Bachmann demetini geçerek sol atriyumuna yayılır. Atriyal miyokardiyumdan geçen aktivasyon dalga cepheleleri, sonunda atriyum ve ventriküller arasındaki tek elektriksel bağlantı olan atrioventriküler (AV) düğümde birleşir. AV düğümünden çıktıklarında, bu dalga cepheleleri his demetinden ve kardiyak

purkinje hücrelerinin ağları olan sol ve sağ demet dallarından oluşan özel bir iletim sistemine girmektedir. His-Purkinje sistemi, aktivasyonu hızla ve geniş bir şekilde ventriküler miyokardiyuma dağıtmaktadır (4,5).

2. Kalp Hastalarına Klinik Yaklaşım

Hem beşeri hem de veteriner hekimlikte kalp hastalıkları, mortalitenin en yaygın nedenlerinden biridir (6). Kardiyak ve vasküler komplikasyonlar, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı karmaşık çok faktörlü patolojilerdir ve bu nedenle önlenmesi çok zordur (7).

Köpek ve kedilerde kalp hastalığı şüphesi, hasta sahibinin şikayetlerinden ve/veya fiziksel bulgulardan elde edilen bilgilerle ortaya çıkabilmektedir. Ne yazık ki, kalp hastalığının yaygın klinik belirtilerinin çoğu kalp hastalığına özgü olmamaktadır. Aynı şekilde, kalp hastalığı diğer hastalıklarla aynı anda ortaya çıkabilir, bu da klinik belirtilerin kalp hastalığından mı yoksa başka bir hastalıktan mı kaynaklandığını belirsiz hale getirmektedir (1).

Kapsamlı bir klinik muayene, kalbin tam olarak incelenmesi için kritik öneme sahiptir. Kardiyak fonksiyonel durum, dolaşım fizyolojisi ve kalp hastalığının olası etiyolojisi hakkında değerli bilgiler sağlayabilmektedir. Anamnez alma ve tam bir fizik muayene her zaman tanısal testlerin seçimine rehberlik etmesi gereken temel adımlardır (8).

2.1 Anamnez

İyi bir anamnez almak, öğrenilmesi gereken bir tekniktir. Çaba, incelik ve sabır gerektirir. Doğru ve özenli bir anamnez, en zengin bilgi kaynağıdır ve hekime tanısal testlerin subjektif yönlerini değerlendirmede yardımcı olmaktadır. İyi bir anamnez, sorunun boyutunu, hayvanın önceki tedaviye verdiği yanıtı, sahibinin hayvana tutarlı bir şekilde ilaç verme becerisini ve diğer tıbbi sorunların varlığını belirlemeye yardımcı olmaktadır (9). Acil olmayan durumlarda muayene odasında hasta ile birlikte anamnez alınmalıdır. Bu, hastanın ortama uyum sağlamasına ve hastanın önemli gözlemlerinin yapılmasına olanak sağlayacaktır (10).

Hasta sahibine sorulacak sorular kapsamlı olmalıdır. Semptomların ne zaman başladığı hastalığın seyri hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Hayvanın tavır ve davranışları, hayvanın halsiz ve depresif mi yoksa uyanık ve oyuncu mu olduğu hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Hayvanın egzersiz sonrasında gözükten davranışları sorgulanmalıdır. Özellikle yavru kedi ve köpeklerde konjenital hastalığının varlığını sorgulamak için, kardeşlerin ve ebeveynlerin aile öyküsü sorgulanmalıdır. Daha önce ne ile beslendiği ve ne

kadar beslendiği, hastanın iştahı ve su tüketimi gibi sorularla hastanın genel durumu hakkında bilgi alınmalıdır. Hastanın idrar çıkışı, ishal ve kusma varlığı, herhangi bir nöbeti veya senkop atağı olup olmadığı, herhangi bir topallığı veya parezisi olup olmadığı, öksürük, hapşırık belirtilerinin varlığı ve nefes almakta zorlanıp zorlanmadığı, önceden geçirilmiş bir travma varlığının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastanın barındığı yer mutlaka öğrenilmelidir. Hastanın daha önceden farklı bir rahatsızlık geçirip geçirmediği ve olası rahatsızlıklarda yapılan tedaviler detaylı öğrenilmelidir (10,11).

2.2 Fiziksel Özellikler

Hastanın fiziki bilgileri genellikle kayıt sırasında alınmaktadır. Bu bağlamda hayvanın türü, ırkı, yaşı ve cinsiyeti gibi bilgiler elde edilmektedir. Bu bilgiler olası kalp hastalıklarına yatkınlık açısından değerlendirilebilir. Hayvanın türü ve ırkı bazı kalp hastalıklarını elimine etmede faydalı olabilmektedir. Örneğin köpeklerde kalp hastalıklarının yaklaşık %80'ini kapak hastalıkları, %20'sini kardiyomiyopatiler oluşturmaktadır. Perikardiyal efüzyon, endokardit ve kalp tümörü gibi diğer formların daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir. Doğuştan kalp kusuru ortalama her 15 doğumdan birini etkiler ve kedilere göre köpeklerde daha sık görülmektedir. En yaygın kapak hastalığı türü, etkilenen kapakların ilerleyici bir bozulmaya maruz kaldığı kronik dejeneratif kapak hastalığıdır. Mitral kapak en sık etkilenir, bunu triküspit kapaklar takip eder, diğer kapaklar ise daha az etkilenir. Cavalier King Charles Spaniels ve Daschunds gibi küçük ve orta ırklarda ilerleyen yaşla birlikte görülme oranı yükselmektedir. Dilate kardiyomiyopati (DCM), köpeklerde ventriküllerin progresif genişlemesine sonuç olarak sistolik disfonksiyon ile karakterize en yaygın kardiyomiyopati formudur. Genetik yatkınlık, özellikle Great Dane, Doberman Pinscher, Boxer ve Newfoundland gibi büyük cins köpeklerde mevcuttur (12).

Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), kedilerde en sık tespit edilen kalp hastalığıdır. British Shorthair, Persian ve American Shorthair gibi kedilerin HCM gelişimine yatkın olduğu düşünülse de HCM ile ilişkili ilgili mutasyonlar henüz tanımlanmamıştır. Maine Coon ve Ragdoll ırklarında kardiyak miyozin bağlayıcı protein C genindeki (cMYBPC3) iki ayrı mutasyon, bu iki cinste HCM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (13).

Yaş, kalp hastalığı şüphesi olan bir hastada değerli bilgiler sağlayabilir. Genç hayvanlarda genellikle kongenital hastalıklar (örneğin patent duktus arteriozus) bulunurken, yaşlı hayvanlarda genellikle dejeneratif hastalıklar (örneğin mitral ve triküspit yetersizliği) veya neoplastik hastalıklar (örneğin kalp tabanı tümörü) gibi edinilmiş hastalıklar bulunmaktadır (8,10).

Köpeklerde en sık görülen kongenital kalp kusurları arasında patent duktus arteriozus (PDA), pulmoner stenoz, aort stenozu, ventriküler septal defekt (VSD) ve fallot tetralojisi bulunmaktadır. Köpeklerde daha az görülen kusurlar arasında mitral kapak displazisi, atriyal septal kusurlar, triküspit kapak displazisi, çift odacıklı sağ ventrikül ve mitral stenoz bulunmaktadır. (10).

Kedilerde gözlemlenen ve bildirilen kusurlar tipik olarak en sık ventriküler septal defekti içerir, bunu mitral ve triküspit kapak displazisi, atriyoventriküler septal defekt, PDA, aort ve pulmoner kapak darlığı takip etmektedir. (8,10,11).

Köpek ve kedilerde kalp hastalığının yaygınlığı üzerinde cinsiyetin etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Çoğu çalışmada cinsiyet tercihi bildirilmemiştir. HCM'li erkek kedilerin genellikle hastalığın daha erken ve daha agresif gelişimine yatkın olduğu kabul edilmektedir. Cinsiyetin bu etkisinin nedeni bilinmemektedir (8,13).

1.3 Klinik Semptomlar

Dispne, egzersiz intoleransı, senkop, öksürük ve siyanoz gibi bulgular kalp hastalığının en yaygın belirtileridir. Bu nedenle hekim, benzer belirtilere neden olan solunumsal, sistemik ve metabolik hastalıkların ayırt edici özelliklerine aşina olmalıdır. Kalp hastalıkları, değişken klinik belirtilere sahiptir ve solunum yolu hastalığı ile beraber bulunabilmektedir. Bu nedenle, klinik belirtilere göre kalp hastalıkları ve kalp dışı hastalıklar arasında ayırım yapılmalı ve bu bozuklukların klinik şikayetle potansiyel ilişkisi belirlenmelidir (1,8,10,11).

1.3.1 Dispne ve Taşipne

Dispne, klinik olarak nefes alma güçlüğünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Dispne; kalp yetmezliği, solunum hastalığı, göğüs duvarı anormallikleri, pleural ve perikardiyal efüzyonlar, dolaşım bozuklukları, anemi, asidoz, heyecan ve ağrı gibi geniş ve çeşitli koşullarla ilişkilendirilmektedir (14).

Köpeklerde ve kedilerde kalp hastalığının en yaygın sekeli sol taraflı kalp yetmezliğidir. Artan pulmoner venöz basınç, pulmoner konjesyon ve ödem oluşumuna yol açarak dispne ve taşipne (kedilerde nadir) gibi solunum semptomlarına neden olmaktadır. Kalp hastalığı olan kedi ve köpeklerde dispne birçok farklı biçimde ortaya çıkabilir. Düzenli egzersiz halinde olan köpeklerde hastalığın daha erken bir aşamasında iş sırasında ve/veya sonrasında solunum karakterinde değişiklik oluşabilmektedir. Bununla birlikte, birçok köpek ve kedi bu yoğun şekilde egzersiz yapmaz, bu nedenle semptomlar dinlenme halinde görülmedikçe fark edilememektedir. (8).

Farklı dispne türleri belirli problemler veya hastalıklarla ilişkilendirilebilir. İstirahat halindeki dispne, pnömotoraks, pulmoner emboli ve ciddi sol veya sağ kalp yetmezliği ile ortaya çıkar. Egzersiz dispnesi aktiviteden sonra veya aktivite sırasında ortaya çıkar ve dilate kardiyomiyopati gibi kalp hastalıklarıyla ilişkilendirilebilir. (1,11).

1.3.2 Öksürük

Öksürük, kedi ve köpeklerde sıklıkla görülen bir fizyolojik işlevdir. Öksürük refleksi, yabancı veya zararlı maddelerin aspirasyonunu önler ve solunan yabancı partiküller, patojenler veya aşırı bronş salgıları gibi zararlı maddelerin üst solunum yollarından hızlı ve güçlü bir şekilde çıkarılmasını sağlayarak solunum sisteminin sağlığını korumaktadır. Ancak öksürük her zaman nazik bir savunma mekanizması değildir. Aşırı ve uygunsuz öksürük, birçok solunum yolu hastalığının birincil bulgusu olarak ortaya çıkabildiği gibi kalp hastalığı gibi solunumla ilgili olmayan durumlar veya hava yollarına dış basınç uygulayan herhangi bir durum tarafından da tetiklenebilir (15,16).

Öksürüğün karakterini belirlemek kalp veya solunum problemi kaynaklı olabileceği hakkında bilgi verebilmektedir. Kuru ve kesik öksürükler genellikle solunum problemleri ile, nemli ve uzun soluklu öksürükler daha çok kalp yetmezlikleri ile ilişkili olabilmektedir (10).

Kardiyojenik öksürüğün en sık nedenleri, pulmoner ödem ile birlikte sol taraflı konjestif kalp yetmezliği ve sol atriyal genişlemeye sekonder gelişen sol ana bronşiyal kompresyondur. Akut akciğer ödemeine bağlı öksürüğün süresi genellikle bir haftadan azdır ve şiddeti hızla ilerler. Köpeklerde kalp yetmezliğinin en yaygın nedenleri arasında kronik miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMVD) ve dilate kardiyomiyopati (DCM) yer almaktadır. Öksürük ayrıca akut başlangıçlı perikardiyal efüzyonla da ilişkilidir. Daha az yaygın olarak, aritmisi olan köpeklerde de öksürük görülebilmektedir. Kedilerde konjestif kalp yetmezliği öksürüğe neden olmaz. Kedi hastalarında öksürük neredeyse her zaman astım, bronşit veya kalp kurdu hastalığı gibi altta yatan pulmoner veya solunum yolu hastalığına bağlı olarak gelişmektedir (15,16).

1.3.3 Egzersiz İntolerans

Kalp hastalığı olan köpeklerde ve kedilerde sıklıkla değişken derecelerde egzersiz intoleransı gelişebilmektedir. Egzersiz intoleransı, fizyolojik stimülasyon sırasında azalmış oksijen tüketimi ile temsil edilen karmaşık bir klinik sendromdur. Egzersiz intoleransının etiyolojisi, kardiyovasküler sistemin

oksijen sağlama kapasitesinin azalması ve iskelet kaslarının verilen oksijeni kullanamaması ile açıklanabilir (17).

Egzersiz intoleransı, kalp hastalığının spesifik olmayan belirtisidir. Şiddetli anemi, metabolik hastalıklar (örneğin hiperadrenokortisizm), ilaç toksisiteleri ve ciddi solunum yolu hastalıkları gibi birçok hastalık bu belirtilere neden olabilmektedir. Bu nedenle kalp hastalığıyla ilişkili egzersiz intoleransının diğer nedenlerden ayırt edilmesi gerekmektedir (9,14).

Genellikle kalp hastalığı olan bir hastanın başvuru şikayeti, egzersiz yapma yeteneğinde azalma veya oyun oynama arzusunun tamamen yokluğu şeklindedir. Bazı hasta sahipleri, yürüyüş sırasında hastanın daha önce yapmadığı halde durup dinlendiğini gözlemlemektedir. Kedilerde egzersiz intoleransını belirlemek daha zor olabilir ve genellikle oyun süresinin azalması veya oyundan sonra ağız açık şekilde solunum olarak kendini göstermektedir (15,16).

Kalp hastalığı ile ilişkili egzersiz intoleransı, DCM, subaortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, pulmoner ödem, plevral efüzyon, yetersiz ventriküler dolun gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, ventriküler çıkışta tıkanıklık veya aritmiler nedeniyle kalbin doku metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için oksijen sağlayamamasından kaynaklanmaktadır (9,18).

1.3.4 Asites

Asites periton boşluğunda anormal sıvı birikimidir. Transudat veya eksudat sıvısı, şilöz efüzyonlar, kan, idrar veya safra birikiminden kaynaklanabilmektedir (19).

Bu durum portal hipertansiyon, hipoalbuminemi, renal sodyum ve su retansiyonunda ortaya çıkabilmektedir. Asitesin ayrıca kronik karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, yetersiz beslenme gibi durumlarda da görüldüğü belirtilmiştir. (20).

Kalp problemlerinden kaynaklanan asites, kalbin sağ tarafının kendisine sunulan kanı pompalayamaması veya kanın kalbin sağ tarafına girmesini engelleyen perikardiyal hastalıktan kaynaklanmaktadır. Her iki durumda da kan karaciğer ve dalakta birikir, tıkanıklığa ve venöz basıncın artmasına neden olmaktadır. Sonunda sıvı karaciğerin kapsülünden dışarı sızarak asitese neden olmaktadır (9,20).

Köpeklerde edinsel olarak gelişen sağ kalp yetmezliğinde (örneğin endokardiyoya bağlı triküspid yetersizliği, ilerlemiş kalp kurdu hastalığı, dilate kardiyomyopati), perikardiyal hastalıklarda (perikardiyal efüzyon) ve pulmonik

stenozda, konjenital olarak ise triküspit kapak displazisi, atriyal septal defekt ve ventriküler septal defekt gibi kalp kusurlarında daha sık görülür (9).

Asites kedilerde daha az görülür ve genellikle triküspit kapak displazisinden kaynaklanır, ancak bazen dilate kardiyomiyopati gibi diğer problemlerle de görülebilir. Büyük miktarlarda sıvı diyaframa baskı uygulayarak taşipne veya dispneye neden olur. Sağ kalp yetmezliği ile ilişkili asites, genellikle protein açısından zengin bir transüdatdır ve yavaşça birikir (9,19).

1.3.5 Senkop

Senkop, kısa süreli serebral oksijen veya diğer temel besinler eksikliğinden kaynaklanan spontan iyileşme ile birlikte akut, geçici bir bilinç kaybıdır (21). Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile senkop nöbetlerden ayırt edilmelidir (9). Senkop tipik olarak yalnızca 10-30 saniye sürer ve ardından hasta tamamen uyanık hale gelir (10).

Köpeklerde senkopla ilişkili bulgular arasında hareketsiz yatma, gözler açıkken yanıt vermeme, 1-2 dakika içinde hızlı iyileşme yer almaktadır. Kedilerde senkop, kesin olarak tanımlanması daha zor bir olaydır. Efor sırasında veya hareketsiz yatarken ortaya çıkabilir, genellikle opistotonus ve uzuv sertliği ile ilişkilidir ve bazen ses çıkarma, tükürük salgılama, yüz motor aktivitesi veya idrar yapma belirtileri gözlenebilmektedir. Bu belirtiler, muayene eden hekime genellikle nörolojik bir olayı düşündürür ve bu nedenle kalp hastalığı kolayca gözden kaçabilir (1).

Genellikle senkop, serebral perfüzyonda ani fakat geçici bir düşüşe bağlıdır. Hipoglisemi senkopa neden olabilir, ancak daha yaygın olarak nöbet aktivitesi ile sonuçlanmaktadır. Solunum yolu hastalığından kaynaklanan hipoksi de senkoptan sorumlu olabilmektedir. Kardiyak hastalık, kardiyak debi ve kan basıncının azalması ve buna bağlı olarak serebral perfüzyon basıncının düşmesi senkopla sonuçlanabilmektedir. Kardiyak senkop sıklıkla stres veya eforla ilişkilendirilir çünkü risk altındaki kalp, artan oksijen talebini karşılamak için kardiyak debiyi yeterince arttıramamaktadır (1,8).

Aritmiler, köpeklerde ve kedilerde geçici bilinç kaybının yaygın bir nedenidir. İkinci derece kalp bloğu, üçüncü derece kalp bloğu gibi bradiaritmiler; hasta sinüs sendromu, ve sinoatriyal arrest senkopa yol açan tipik aritmilerdir. Taşiaritmiler (örn. hızlı ventriküler veya supraventriküler aritmiler), ventriküler dolun süresini önemli ölçüde kısaltarak, kardiak outputun azalmasına ve bunun sonucunda senkop ataklarına yol açmaktadır. Kardiyak kontraktileti veya dolunu azaltan bozukluklar, özellikle efor sırasında senkopla sonuçlanabilir. Köpeklerde dilate kardiyomiyopati ve kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati

gibi kalp hastalıkları kardiyak kontraktiliteyi etkiler. Perikardiyal efüzyon ve sonuçta ortaya çıkan tamponad, sağ atriyum ve ventriküle bası yaparak yeterli venöz dönüşü ve dolmayı önleyebilir. Kardiyak tümörler, venöz dönüşün tıkanması, kalp içindeki boşluk veya perikard içinde tamponada neden olan akut kanama dahil olmak üzere çeşitli yollarla kardiyak dolumu etkileyebilir (1,9,11).

Fallot tetralojisi gibi sağda sola şanta sebep olan kalp hastalıkları da senkopa neden olabilir. Bu şant, oksijenli ve oksijensiz kanın karışması sonucu sistemik hipoksi ve siyanoz ile sonuçlanmaktadır (21).

1.3.6 Siyanoz

Siyanoz, diş etleri, dil, gözler, kulaklar ve diğer mukozaların mavimsi renk almasıdır ve en yaygın olarak sağdan sola şant ile karakterize konjenital kalp kusurları ile ilişkilidir. Nadiren ciddi sol taraflı kalp yetmezliği veya ciddi solunum yolu hastalığı ile görülür. Fallot tetralojisi gibi sağdan sola şant ile sonuçlanan hastalıklar, düşük oksijen doygunluğuna ve etkilenen hayvanları siyanotik yapan yüksek oksijensiz hemoglobin seviyelerine neden olur. Bu hastalarda ayrıca polisitemi vardır. Siyanoz egzersizle daha da kötüleşebilir (22).

1.3.7 Kardiyak Kaşeksi

Kardiyak kaşeksi, normal bir iştaha ve altta yatan kalp hastalığı için yeterli tedaviye rağmen toplam vücut yağının ve yağsız vücut kütesinin, özellikle iskelet kasının kaybıdır. Kardiyak kaşeksi, kalp yetmezliği olan köpeklerde yaygın bir sendromdur ve DCM ve kalp yetmezliği olan köpeklerin %50'den fazlasında bir dereceye kadar kaşeksi vardır. Kardiyak kaşeksi, azalan gıda alımı, artan enerji gereksinimi ve artmış inflamatuvar sitokin üretimi sonucu oluşan multifaktöriyel bir problemdir. Kardiyomyopatiler kedilerde yaygındır ve hepsi konjestif kalp yetmezliğine (KKY) yol açabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği sadece kardiyovasküler sistemi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nörohormonal aktivasyon, inflamasyon ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler gibi önemli sistemik etkilere de katkıda bulunarak kilo kaybına ve kardiyak kaşeksiye sebep olabilir. Fakat kardiyak kaşeksi kedilerde kronik sağ kalp yetmezliği olmadıkça görülmez. Kedilerde kilo kaybı en yaygın olarak hipertiroidizmde görülür (23,24).

Kardiyak kaşekside meydana gelen yağsız vücut kitle kaybı, gücü, bağışıklık fonksiyonunu ve hayatta kalmayı etkilemektedir. Kilo kaybı, asites, malabsorpsiyon, abdominal organların tıkanması, lenfanjektazi, nefes almak için

kullanılan enerji artışı ve anoreksiya ve kusmaya neden olan ilaçlarla ilişkilidir. Asitesten kaynaklanan bağırsak tıkanıklığının neden olduğu malabsorpsiyon da kilo kaybına katkıda bulunmaktadır. Sağ kalp yetmezliği, pankreasın tıkanmasına neden olarak sindirim için enzim salgılama işlevini azaltabilir ve bu da sindirim bozukluğu ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, sağ kalp yetmezliği, sistemik venöz ve lenfatik hipertansiyona neden olarak protein kayıplı enteropati oluşturan sekonder intestinal lenfanjektazi ile sonuçlanır. Sağ kalp yetmezliği ve asitesi olan hayvanlarda, kalp debisinin azalmasından kaynaklanan artan bir nefes alma eforu ve artan miyokardiyal oksijen tüketimi vardır. Bu iki sorun, kalp ve akciğerler tarafından enerji ve dolayısıyla kalori kullanımının artmasına neden olmaktadır. Kalp debisinin azalmasından da kaynaklanan sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, vücudun geri kalanı tarafından artan enerji kullanımına neden olmaktadır (23).

Digoksin, diltiazem, meksiletin, kinidin ve prokainamid gibi bazı kardiyak ilaçlar anoreksiya veya kusmaya neden olabilir. Digoksin ayrıca şeker ve amino asit taşınmasını engellediği ince bağırsak üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Elektrolitler, özellikle sodyum ve potasyum, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve digoksinde olumsuz etkilenir. Potasyum seviyeleri anormal olduğunda, anoreksiyaya ve dolayısıyla kilo kaybına katkıda bulunurlar. Kronik konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde, lipoprotein lipazın aktivitesini engelleyen ve dolayısıyla trigliseritlerin serbest yağ asitlerine dönüşmesine müdahale eden tümör nekroz faktör seviyeleri artmaktadır. Bu da hayvanın kilo vermesine katkı sağlayacaktır (8,9,14,24).

1.3.8 Pulmoner Ödem

Pulmoner ödem, peribronşiyal, interstisyel veya alveoler boşluklarda aşırı ekstrasvasküler sıvı birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem, pulmoner kapillerlerdeki (normal <12 mmHg) hidrostatik basıncın yükselmesine bağlı sekonder olarak gelişmektedir. Lenfatik damarların karşılayabileceğinden daha fazla interstisyel sıvı üretilmektedir (1,11).

Köpeklerde pulmoner ödeme sebep olan en önemli hastalıklar, ilerlemiş miksomatöz mitral kapak hastalığı, DCM ve PDA'dır. Mitral yetersizlik, evcil etoburlarda en yaygın görülen kapak bozukluğudur ve sol atriyal basıncın artmasına ve sonunda pulmoner ödeme yol açmaktadır. Akut sol taraflı kalp yetmezliği olan köpeklerin radyografilerinde, pulmoner ödem tipik olarak simetrik bir alveolar patern olarak görülür ve en çok kaudodorsal akciğer alanında belirgindir. Kardiyojenik pulmoner ödem, sol taraflı KKY'ne bağlı olarak kedilerde de gözlenebilir (25,26).

1.3.9 Parezi

Parezi, belirli bir kas grubunda istemli gerçekleştirilen hareketin azalması sonucu gerçekleşen hafif felç ya da hareket etkinliğinin bütünüyle kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Aortik tromboembolizm (ATE), kardiyomiyopati kedilerde yaygın olarak görülür ve arka bacak parezisinin en yaygın nedenlerinden biridir. Trombüs, dilate sol atriyumda veya sol ventrikülde oluşma eğilimindedir ve parçalar koparak distal aorta veya başka bir artere yerleşir. Trombüs aort bifürkasyonuna yerleştiğinde, kedilerde emboliden sonraki ilk birkaç saat içinde şiddetli ağrı görülebilmekte ve distal uzuvlar soğuk olabilmekte ve hafifçe şişebilmektedir. Arka ayaklardaki pedler siyanotik olabilmektedir. Kedinin nabızı algılanamaz ve etkilenen bacaklardaki tırnaklar kısa kesildiğinde kanamaz. Akut posterior parezi köpeklerde nadirdir ancak aort veya mitral kapağın şiddetli, vejetatif endokarditinden kaynaklanan emboli ile ilişkilendirilmiştir. Köpeklerde ATE; kalp hastalığı, hiperadrenokortisizm, protein kayıplı nefropati ve enteropati ve neoplazi gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir Köpeklerde değişken bacak topallığı da bakteriyel endokardit ile ilişkilendirilmiştir (27,28,29).

1.4 Fiziksel Muayene

Anemnez ve kalp rahatsızlığı semptomları gösteren bir hastada fiziksel muayene, tanı, ilk tedavi ve tedaviye yanıtı değerlendirmenin temelini oluşturur. Fiziksel muayeneye yaklaşım sistematik olmalıdır. Muayene yapılırken hastanın mümkün olduğunca az strese girmesi gerekmektedir (11).

1.4.1 İnspeksiyon

Herhangi bir kardiyovasküler muayene için başlangıç noktası genel bir gözlem olmalıdır. Dikkatli gözlem yapılmadığı takdirde, hastanın durumuyla ilgili önemli ipuçları kaçırılabilir. Kalp hastalığı olan hastalar depresif hale gelebilir, kaşektik olabilir, periferik ödem veya asites belirtileri gösterebilmektedir. Kongenital hastalığı olan hastalarda büyüme geriliği görülebilmektedir. Plevral efüzyonlu hastalarda fiçı şeklinde bir göğüs ile dispne görülebilmektedir. Solunum eforundaki artış kardiyovasküler hastalığa özgü olmamakla birlikte, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sıklıkla artmış respiratuar efor vardır. (9,14).

1.4.2 Mukoz Membranların Muayenesi

Mukoz membranlar normalde nemli, pembe renktedir ve kapillar dolum zamanı iki saniyeden azdır. Mukoz membran rengi, doku perfüzyonunun yeterliliği ve kandaki oksijenli hemoglobin miktarı hakkında bilgi vermektedir.

Bu, kardiyorespiratuar bir hastalığın var olup olmadığına dair bir gösterge olabilmektedir. Solgunluk veya soluk mukoza zarları anemi veya zayıf doku perfüzyonunu gösterebilmektedir. Zayıf doku perfüzyonunun nedenleri arasında şok ve şiddetli ağrı yer almaktadır. Azalan kardiyak debinin bir sonucu olarak kapillar dolma zamanı sıklıkla belirgin şekilde uzamaktadır. Kalp yetmezliği görülen köpek ve kedilerin çoğunda, mukoz membran rengi ve kılcıl damarların yeniden dolma süreleri normaldir, bu da bu tür değerlendirmelerin yalnızca özellikle şiddetli hastalığı olan hayvanları ayırt etmeye hizmet ettiği gerçeğini vurgulamaktadır (9,11,14).

Siyanoz, tipik olarak pulmoner nedenlere bağlı olarak kandaki oksijensiz hemoglobinin bir sonucudur ve genellikle yalnızca deoksijene hemoglobin konsantrasyonu 5 g/dl'yi aştığında gözlenmektedir. Siyanoz, merkezi veya periferik olabilmektedir. Santral siyanoz, düşük arteriyel kısmi oksijen basıncın bir sonucu olarak görülmektedir. Santral siyanoz, sağdan sola şanta sebep olan kardiyak defektlerde (Fallot tetralojisi gibi), oksijenasyonu bozan herhangi bir solunum probleminde veya yine oksijenasyonu bozan eş zamanlı pulmoner ödem ile ilişkili kalp yetmezliğinde görülmektedir. Periferik siyanoz, normal arteriyel kısmi oksijen basıncına sahip olmakla birlikte doku oksijen içeriğinin azalması olarak tanımlanmaktadır. Periferik siyanoz, belirgin hipotermi, arteriyel obstrüksiyon veya dilate kardiyomyopati gibi düşük kardiyak debi yaratan durumlarda görülmektedir. Parmaklarda, tırnak yataklarında ve ayak tabanlarında bölgesel siyanoz, aort tromboembolisi olan kedilerde gözlenen bir bulgudur. Mukoza zarlarında ve sklerada sarı veya turuncu bir renk tonu olarak ortaya çıkan sarılık, yüksek total serum bilirubini anlamına gelir. Sarılık, diğer metabolik bozuklukların yanı sıra en yaygın kalp kurdu ile enfekte köpeklerde ortaya çıkan bir bulgudur (14,22,30).

1.4.3 Vena Jugularis Muayenesi

Juguler damarlar, hasta doğal pozisyonunda ayakta dururken muayene edilmelidir. Daha iyi bir gözlem yapılabilmesi için tüylerin alkolle ıslatılması veya bölgenin traş edilmesi gerekebilmektedir. Juguler venlerin incelenmesinde, sağ kalp dolma basıncını yansıtan venöz basınç seviyesi ve sağ atriyal kasılma ve dolmasını yansıtan venöz dalga paterni olmak üzere iki temel gözlem yapılabilmektedir. Juguler venöz nabız paterni, kardiyak döngünün aşamalarını yansıtmaktadır. Toraks girişinde vena jugularise basınç uygulandığında damarın genişlemesi ve basınç kaldırıldığında tekrar eski haline gelmesi gerekmektedir. Normal venöz pulsasyonlar, sağlıklı, dik duran hayvanlarda genellikle boynun üçte birinden daha fazla uzamamaktadır (1,11).

Sınırlayıcı bir karotis arter nabızı bazen juguler nabızla karıştırılabilmektedir. Bu durum pseudojugular nabız olarak adlandırılmaktadır. Ayrımı juguler vene torasik girişte hafifçe basınç uygulanarak yapılabilmektedir. Uygulanan basınç sonrası juguler nabız kaybolurken, altta yatan karotis nabızları görünür kalacaktır. Anormal juguler nabızlar, triküspid yetersizliği veya dilate kardiyomyopatinin neden olduğu sağ kalp yetmezliğinde, sağ ventrikül kasıldığında ve yetersiz triküspit kapak nedeniyle kan sağ atriya ve juguler damarlardan yukarı aktığında meydana gelmektedir. Anormal juguler nabızlar, pulmoner stenoz ve pulmoner hipertansiyonda da meydana gelmektedir. Hipertrofik sağ atriya, uyumsuz bir sağ ventriküle karşı kasıldığında, kanın yalnızca bir kısmı sağ ventriküle girer ve geri kalanı juguler damarlara geri dönmektedir. Kalp kurdu hastalığında da anormal juguler nabızlar oluşabilmektedir. Sağ kalp yetmezliği olan köpeklerin yaklaşık %70'inde juguler ven şişmiştir, ancak kedilerde nadirdir. Sol kalp yetmezliği olan kedilerde juguler ven sadece kedi uzanır pozisyonda dururken şişebilmekte ve juguler venler oturduklarında veya ayağa kalktıklarında normale dönmektedir (9,11,14).

Hepatojuguler reflü muayenesi yüksek sağ ventrikül dolum basınçlarını belirlemek için kullanılabilir. Muayene, ayakta duran bir hayvanda normal pozisyonda kraniyal abdomene 10-30 saniye boyunca basınç uygulanarak yapılır. Uygulanan basınç sonucu karaciğerden sağ kalbe dönen kanın miktarındaki artışa bağlı juguler venin gerilmesinin gözlenmesi ile yapılmaktadır. Normal hayvanlarda geçici venöz dönüş artışına bağlı çok az değişiklik olmakta veya hiç olmamaktadır. Basınç uygulandığında devam eden juguler şişkinlik ve nabız anormal olarak değerlendirilmektedir. Bu durum kalbin sağ tarafının herhangi bir venöz dönüşü karşılayamadığını göstermektedir. (9,10).

1.4.4 Arteriyel Nabız Muayenesi

Arteriyel nabızların palpasyonu, kardiyovasküler fonksiyon hakkında birçok bilgi sağlamaktadır. Femoral arter genellikle küçük hayvanlarda bulunması en uygun olan damardır. Nabız basıncı veya nabız kalitesi, sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasındaki farkın değerlendirmesidir ve hem atım hacmine hem de arter duvarının elastik özelliklerine bağlıdır. Kalp ritmi normal olan bir hastada kalp atış hızı ve nabız sayısı eşit olmaktadır. Nabız kalitesi hayvanın yapısına, yaşına, kalp hızına, kalp fonksiyonuna ve heyecan veya aktivite düzeyine bağlı olarak değişebilmektedir. Köpeklerde normal nabız sayısı 70 ila 180 atım/dk'dır. Yavru köpekler dakikada 220 atımlık normal bir hıza sahip olabilmektedir. Kedilerde normal nabız sayısı 160 ila 240 atım/dk'dır (8,9,14).

Nabızların hissedilemeyecek şekilde kısmen veya tamamen tıkanmasına genellikle tromboembolizm neden olur. Köpeklerde bu durum, mitral veya aort kapaklarının bakteriyel endokarditi, hiperadrenokortisizm ve protein kaybettiren glomerülonefrit ile ortaya çıkabilmektedir. Normal bir kedide femoral nabız palpe etmek zordur; bu nedenle, bir kedide femoral nabızların hissedilmemesi, kesin arter tıkanıklığı olarak yorumlanmamalıdır. Kedilerde nabız yokluğu kardiyomiyopati ile ilişkilidir ancak bazen bakteriyel endokardit veya kalp dışı hastalıktan da kaynaklanabilmektedir (1).

Zayıf bir nabız düşük sistolik basınca, güçlü bir nabız ise artan sistolik basınca veya azalan diyastolik basınca bağlıdır. Anormal arteriyel nabız dört kategoride değerlendirilmektedir. Güçlü arteriyel nabız; HCM, hipertiroidizm, heyecan ve ateş gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Normalden daha belirgin hissedilen nabızlara hiperkinetik denir. Sıçrama veya su darbesi şeklinde hissedilmektedir. Yaygın nedenler arasında yüksek adrenerjik basınç, patent duktus arteriozus ve aort yetersizliği yer almaktadır. Hipokinetik nabız, palpasyonu zor ve zayıf olan nabızdır. Normalden daha zayıf hissedilen darbeler, azaltılmış atım hacminden kaynaklanmaktadır. Sistolik disfonksiyondan kaynaklanan azalmış kardiyak debi (dilate kardiyomiyopati), azalmış sol ventrikül dolumu (perikardiyal efüzyon) veya gecikmiş sol ventrikül boşalması (subaortik stenoz) nedeniyle oluşabilir. Ayrıca kalp yetmezliği, hipovolemi ve bazı aritmilerle de ortaya çıkabilir. Belirlenebilir bir kalp atışını takiben nabzın palpe edilememesi nabız açığı olarak tanımlanır. Nabız açığı, kalp atış hızı ve nabız hızının karşılaştırılması ile hesaplanır. Nabız açıkları, düşük atım hacminden kaynaklanır ve genellikle kardiyak aritmi varlığını belirtmektedir (31,32).

1.4.5 Kardiyak Oskültasyon

Kardiyak oskültasyon fizik muayenenin önemli bir yönüdür. Dikkatli ve sistemli bir şekilde yapılmalıdır. Hayvan, kalbi normal pozisyonunda olacak şekilde ayakta durmalıdır. Bu, bir hayvan uzanırken kalbin göğüs duvarına sürtünmesinden kaynaklanan konumsal üfürüm sorununu önlemektedir. Oskültasyon, kalp hızı, ritim ve üfürüm ve ek kalp sesleri gibi anormal seslerin varlığının değerlendirilmesine olanak tanmaktadır. Oskültasyon sessiz bir ortamda yapılmalı ve arka plan gürültüsü en aza indirilmelidir (33,34).

Tüm kardiyak alan iyice oskülte edilmelidir. Gerekirse, hayvanın ağzı kısa bir süre için manuel olarak hafifçe kapatılmalıdır, çünkü nefes nefese kalma, üfürümle karıştırılabilecek ilgili sesler üretebilmektedir. Mırıldanan kedilerde kalp seslerinin ve üfürümlerin değerlendirilmesi genellikle zordur. Mırıltı, bir

burun deliğini hızla tıkayarak, alkole batırılmış pamuğu kedinin burnunun yakınında tutarak veya kedinin yüzüne hava üfleterek durdurulabilmektedir. Solunum sesleri, özellikle kedilerde, kalpten gelen seslerle karıştırılabilir ve kalp seslerini nefes seslerinden ayırt etmek, kedinin nefes alma şeklini izlerken aynı anda kalbi dinleyerek kolaylaştırılabilir (9,14).

Pulmonik kapakçık alanı, kalbin tabanında sol taraftadır. Köpekte, sternumun hemen üzerinde ikinci ve dördüncü interkostal boşluklar arasındadır. Kedide, sternumdan göğüs kafesine kadar olan kısmın üçte birinden yarısına kadar, ikinci ila üçüncü interkostal boşlukta bulunur. Aort kapak bölgesi kalbin tabanında sol taraftadır. Köpekte, kostokondral bileşkenin hemen üzerinde, dördüncü interkostal boşlukta. Kedide, pulmoner bölgenin hemen dorsalinde, ikinci ila üçüncü interkostal boşlukta. Kedilerde ve küçük köpeklerde pulmonik ve aort bölgelerini ayırt etmek zor olabilir, bu nedenle bu iki bölge sol kalp tabanı olarak adlandırılır. Mitral kapak alanı sol taraftadır. Köpekte, kostokondral bileşkede beşinci interkostal boşlukta. Kedide, beşinci ila altıncı interkostal boşlukta, sternumdan göğüs kafesine kadar olan kısmın dörtte biri kadardır. Triküspit kapak bölgesi sağ taraftadır. Köpekte, kostokondral bileşkeye yakın üçüncü ila beşinci interkostal boşlukta. Kedide, dördüncü veya beşinci interkostal aralıkta, mitral alanın karşısında bir seviyededir (9,11).

Kalp sesleri, kapakçık hareketleri ve kalpte, damar duvarlarında ve kan kolonlarında ortaya çıkan titreşimlerle üretilmektedir. Sağlıklı köpeklerde ve kedilerde, tipik olarak duyulabilen kalp sesleri arasında S1 (lub) ve S2 (dub) bulunmaktadır. Birinci kalp sesi (S1), mitral ve triküspit kapakların pasif olarak kapanması sonucu oluşur. İkinci kalp sesi (S2), aort ve pulmonik kapakların pasif kapanması ile üretilir. S1, S2'den daha uzun, daha yüksek, daha mat ve daha alçak perdelidir. S2, kısa, tiz ve keskindir. S1; genç, zayıf hayvanlarda ve yüksek sempatik tonusu, taşikardisi, sistemik hipertansiyonu veya anemisi olanlarda en yüksek seslidir. Mitral yetmezliğe neden olan edinilmiş kapak hastalığı olan köpeklerde de artan yoğunlukta S1 sesi bulunmaktadır. Obez köpeklerde veya kedilerde yoğunluğu azalmış bir S1 dinlenebilir. S1 ayrıca plevral veya perikardiyal efüzyon, diyafram hernisi, amfizem, şok, azalmış miyokardiyal kontraktilite gibi durumlarda görülebilmektedir. S2'nin yoğunluğu, pulmonik stenoz, kalp kurdu hastalığı, hipertiroidizm ve pulmoner veya sistemik hipertansiyon ile artabilir. Kardiyojenik şokta yoğunluk azalmaktadır. S1'in ayrılması, mitral ve triküspit kapakların asenkron kapanmasından kaynaklanır. Büyük köpek ırklarında normal olarak veya sağ dal bloğu, atriyal veya ventriküler prematüre atımlar, kardiyak pacing veya mitral veya triküspit kapağın stenozu ile anormal olarak bölünebilmektedir. S2'nin paradoksal

bölünmesi, aort kapağının gecikmeli kapanmasından kaynaklanır. Bu durum, sol dal bloğu, sağ ventrikülden kaynaklanan erken atımlar, subaortik stenoz, ciddi sistemik hipertansiyon ve sol ventrikül yetmezliğinden kaynaklanmaktadır (1,9,11).

Kardiyak oskültasyonda ek kalp sesleri duymak anormaldir. S3 bazen ventriküler dötrnala sesi olarak adlandırılır ve erken diyastolde, ventriküller kanla dolduğunda ortaya çıkar. S2'den sonra diyastol sırasında ortaya çıkmaktadır. S2'den daha düşük perdelidir ve en iyi mitral kapak bölgesinde duyulmaktadır. Köpeklerde S3, en yaygın olarak dilate kardiyomiyopati, dekompanse mitral veya triküspit yetersizliği, büyük ventriküler veya atriyal septal defektler ve büyük PDA ile ortaya çıkan dilate ventrikülleri göstermektedir. Kedilerde dilate kardiyomiyopati, şiddetli anemi ve şiddetli hipertiroidizm ile ilişkilidir (8,10).

S4, S1'den hemen önce diyastolde ortaya çıkar ve ventriküler boşalmaya karşı artan direnç veya bozulmuş ventriküler uyum ile karakterize edilen koşullara sahip hayvanlarda kuvvetli atriyal kasılmalarla ilişkilidir. Bu durum tipik HCM veya sistemik hipertansiyonu olan kedilerde olduğu gibi ventriküler konsantrik hipertrofi bozukluklarda ortaya çıkar. S4, üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan köpeklerde, korda tendineaları yırtılmış köpeklerde ve yaşa bağlı olarak azalan ventriküler komplians nedeniyle sağlıklı kedilerde de bulunabilir. Genel bir kural olarak, S3 köpeklerde dilate kardiyomiyopati ile daha sık ilişkilidir ve S4 kedilerde hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilidir. S3 ve S4, taşikardisi olan hayvanlarda üst üste bindirilebilir ve bir dötrnala sesi duyulur. Bu genellikle hipertrofik kardiyomiyopatili kedilerde duyulur (9,14).

Kalp üfürümleri, vasküler veya kapakçık açıklıklarının boyutundaki anormallikler, anormal iletişim ve kan hızı ve viskozitesindeki değişiklikler nedeniyle kalp veya damarlarda türbülans üretildiğinde ortaya çıkar. Üfürümler geleneksel olarak 1-6 arasında derecelendirilir. 1/6 dereceli bir üfürüm, tespit edilebilen ve yalnızca belirli bir çabayla duyulan en hafif üfürümdür. 2/6 dereceli üfürüm, deneyimli bir hekim tarafından birkaç saniye oskültasyondan sonra açıkça duyulan hafif bir üfürümdür. 3/6 dereceli bir üfürüm orta derecede yüksek ve kolayca duyulabilir. 4/6 dereceli bir üfürüm, elle tutulur bir heyecan yaratmayan yüksek sesli bir üfürümdür. Derece 5/6 üfürüm, bir titreşim üreten, ancak stetoskop göğüs duvarından kaldırıldığında duyulamayan çok yüksek bir üfürümdür. 6/6 dereceli bir üfürüm, stetoskop göğüs duvarından kaldırıldıktan sonra hala duyulabilen bir frekans üreten çok yüksek sesli bir üfürümdür (9,11,14).

Fonksiyonel üfürümler fizyolojik ve masum üfürümler olarak ikiye ayrılmaktadır. Fizyolojik üfürümlerin artmış kalp debisi veya azalmış kan

viskozitesi ile ilişkilidir. Bu üfürümler aort ve pulmoner bölgelerde en gürültülüdür ve nadiren diğer bölgelere yayılmaktadır. Anemi, hipoproteinemi, ateş, artmış kan basıncı, hipertiroidizm gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Kızgınlık dönemindeki, hamile veya emziren dişi köpekler de artan kalp debisi nedeniyle fizyolojik üfürümlere sahip olabilmektedir. Masum üfürümlerin bilinen bir nedeni yoktur ve herhangi bir kalp sorunuyla ilişkili değildir. Bu üfürümler yumuşak sistolik üfürümlerdir ve genellikle genç hayvanlarda görülmektedir. Herhangi bir kapakçık alanında yer alabilirler, ancak en sık mitral ve aort alanlarında görülmektedirler. Ayrıca, bu üfürümler hayvanın son aşaları yapıldığında (yaklaşık 6 aylıkken) kaybolmalıdır (1,8,11).

Köpeklerde ve kedilerde kardiyovasküler hastalıkların çoğu sistolik üfürümlerle sonuçlanır, bunları en yaygın olarak S1'den hemen sonra başlamakta. Sistolik üfürümler, S1'in sonundan S2'nin başına kadar sistol boyunca veya sistolün yalnızca bir kısmı boyunca (erken, orta veya geç sistolik üfürümler) sürebilir. Diyastolik üfürümler en yaygın olarak S2'den hemen sonra başlar. Sürekli üfürümler sistol ve diyastol boyunca sürmektedir. Patolojik üfürümler, kapakçıkların, çıkış yollarının veya büyük damarların stenozu gibi alta yatan kalp veya damar hastalığından kaynaklanmaktadır. Mitral yetersizlik, patolojik sistolik kalp üfürümünden sorumlu en yaygın akım bozukluklarından birisidir. Mitral yetersizlik, mitral kapakçığın herhangi bir bölümünün arızalanmasına sekonder olarak gelişir. Nedenleri arasında konjenital mitral displazi, köpekte dejeneratif kapak hastalığı, bakteriyel endokardit, miyokard hastalığı, korda tendineanın (köpekte) yırtılması ve kardiyomiyopati, hipertiroidizm, sistemik hipertansiyon gibi sol ventrikül dilatasyonu veya hipertrofisi nedenleri yer almaktadır. Triküspit kapak yetersizliği yaygın bir kardiyak üfürümdür ve mitral kapak yetersizliği ile ilgili belirtilenlerin çoğu burada da geçerlidir. Nedenleri arasında kapak malformasyonu, endokardiyoz, kapak dejenerasyonu, sağ ventrikül genişlemesi (pulmoner kapak stenozu, sağ taraflı kardiyomiyopati, kronik bradikardi, pulmoner hipertansiyon), dirofilariyazis yer almaktadır (14,35,36).

1.4.6 Abdominal Palpasyon

Abdominal palpasyon, karında sıvı varlığı olan asitesi kontrol etmek için yapılmaktadır. Asites, diğer birçok nedenin yanı sıra sağ kalp yetmezliğinden kaynaklanabilir. Asites varlığının obez hayvanlarda tespit edilmesi zor olabilir. Hekim bir elini karnın bir tarafına, diğer elini diğer tarafına koymalı ve ardından karına hafifçe vurmmalıdır. El ile karnın karşı tarafında bir sıvı dalgası hissedilirse asites varlığından şüphelenilmelidir. Asites, splenomegali ve hepatomegali

varlığı genellikle dilate kardiyomyopati, triküspit yetersizliği, kalp kurdu hastalığı, perikardiyal hastalık veya konjenital kalp hastalığının neden olduğu sağ kalp yetmezliğini göstermektedir (9,10).

1.4.7 Oküler Muayene

Kardiyovasküler hastalıklar, oküler değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle gözlerin dikkatten kaçmaması gerekmektedir. Sistemik hipertansiyonu olan kedilerde, retina dekolmanı veya retina kanamalarına bağlı olarak pupiller yanıtın azalması ve buna bağlı olarak papil ödem gelişimi yaygındır. Hipertansiyona bağlı kardiyak değişiklikler arasında miksomatöz mitral kapak hastalığı, sol atriyal genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi yer almaktadır. Taurin eksikliği olan kedilerde karakteristik retina dejenerasyonu görülebilmektedir (1,11)

3. Kardiyak Biyobelirteçler

Veteriner hastalarda kalp hastalığının tespiti tipik olarak göğüs radyografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve en önemlisi fizik muayene ile yapılmaktadır. Bununla birlikte, bu testler bazen belirsiz sonuçlar verebilmekte ve hastalıkları tespit etmede başarısız olunabilmektedir. Hastalar ayrıca klinik belirtilerine katkıda bulunan birden fazla hastalığa sahip olabilirler. Bu durumlarda çeşitli tahliller çok yararlı sonuçlar verebilmektedir. Ulusal Sağlık Biyobelirteçleri Enstitüsü, biyobelirteci, doğru bir şekilde ölçülebilen, normal veya patolojik bir sürecin göstergesi olan veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik bir yanıtın göstergesi olan bir parametre olarak tanımlamaktadır. Biyobelirteçler, terapötik müdahalenin teşhisine, prognozuna ve izlenmesine yardımcı olmak için beşeri hekimlikte ve veterinerlik hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. İyi bir biyobelirteç, organa ve/veya hastalık sürecine özgü olmalı ve hastalığın şiddetiyle orantılı büyüklükte bir değişiklikte ölçülebilir olmalıdır. Veteriner hekimlikte kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı ölçülebilir imkanların çoğalmasıyla daha yaygın bir hal almaya başlamıştır (8,9,14).

3.1 Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz (CK), iskelet ve kalp kasının bir bileşenidir. CK, kas orijinini belirtmek için “M” ve beyin orijinini belirtmek için “B” olarak adlandırılan iki monomer alt biriminden oluşan bir dimer enzimdir. Enzimin sitozolik formu 3 izoenzime sahiptir. Bunlar CK-MM ve CK-BB ve CK-MB olarak adlandırılmaktadır. CK-MM çoğunlukla kas hücrelerinde bulunmaktadır. CK-BB esas olarak beyin hücrelerinde bulunmaktadır. CK-MB daha

yüksek konsantrasyonda miyokardiyumda ve daha az ölçüde iskelet kasında bulunmaktadır (37,38).

CK ve izoenzimi CK-MB, insanlarda miyokardiyal iskemi göstergesi olarak 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Miyokardiyum hasar görürse dolaşımdaki CK-MB izoform seviyeleri yükselmektedir. İzoenzim CK-MB daha çok kalbe özgüdür ve bu nedenle miyokard hasarını iskelet kası hasarından ayırmaya yardımcı olmaktadır. Fakat dolaşımdaki CK-MB'nin kalbe spesifikliğı %100 değildir. Çünkü CK-MB miktarı iskelet kasında, akciğerlerde, barsaklarda ve dalaktaki bir hasardan dolayı artabilmektedir (39,40).

3.2 Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler, diürez, natriürez ve kardiyak yeniden şekillenmeye aracılık eden güçlü vazodilatör hormonlardır. Atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP) olmak üzere üç çeşidi bulunmaktadır. BNP ve ANP köpekler ve kedilerde klinik olarak en alakalı olanlardır. Bunlardan ilki olan BNP, hem atriyal hem de ventriküler miyositler tarafından üretilir ve hacmin aşırı yüklenmesi, aşırı basınç yüklenmesi veya iskeminin neden olduğu miyokardiyal strese yanıt olarak sentezi ve salınımı artmaktadır. Ventriküller, hastalıkta BNP üretimini ana kaynağı haline gelmektedir. Depolanan ANP, kulakçıklar gerildiğinde atriyal miyositlerdeki granüllerden salınır ancak hastalıkta ventriküllerden de salınabilir. Hem ANP hem de BNP'nin salgılanması, anjiyotensin II, endotelin ve katekolaminler tarafından da nörohormonal olarak uyarılabilir. CNP endotelden salınır ve vazodilatasyona neden olmaktadır (9,14).

ANP, atriyal gerilmeye veya artmış atriyal gerilime yanıt olarak sodyum salınımına neden olan bir proteindir. Genellikle mitral kapak yetersizliğinden kaynaklanan artmış atriyal boyuta yanıt olarak artmaktadır. ANP'nin yarı ömrü kısadır. N-terminal proANP (NT-proANP)'nin plazma seviyeleri çok daha kararlıdır, saptanabilir ve daha yüksek miktarlarda ortaya çıkar. İnsan ve hayvan ANP'si arasında da önemli homoloji vardır, bu nedenle insanlar için geliştirilen testler veteriner hastaları için kullanılabilir (1).

BNP ve NT-proBNP, miksomatöz mitral kapak hastalığı, dilate kardiyomiyopati ve hipertrofik kardiyomiyopati dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda yükselir ve kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik önemi olduğu ve asemptomatik köpek ve kedilerde hastalık hakkında bilgi verebileceğı bildirilmiştir. NT-proBNP'nin yüksek konsantrasyonları kalp hastalığını düşündürürken, hafif yüksek konsantrasyonları hipertiroidizm, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklara sahip kedi ve köpeklerde

ölçülmektedir. Hem köpeklerde hem de kedilerde konsantrasyonlar, hastalık şiddetinin radyografik ve ekokardiyografik ölçümleri ile pozitif olarak ilişkilidir. Natriüretik peptitlerin ayrıca kalp yetmezliğini solunum hastalığından ayırt etmede yararlı bulunmuştur (41).

Üfürüm, dörtına veya aritmi nedeniyle kalp hastalığından şüphelenilen durumlarda, NTproBNP'nin önemli ekokardiyografik anormalliklerin varlığını belirtmek için %70 ila %100 duyarlılığı ve %67 ila %100 özgüllüğü vardır. Klinik öncesi MMVD'si olan köpeklerde kalp yetmezliğinin başlangıcını tahmin etmek için NT-proBNP testinin kullanımı incelenmiştir. Preklinik MMVD'si olan köpeklerde yapılan bir çalışma, NT-proBNP'si 1500 pmol/L'den yüksek olanların, sonraki 3 ila 6 ay içinde daha düşük değerlere sahip köpeklere göre yaklaşık 6 kat daha fazla kalp yetmezliği geliştirme olasılığının olduğunu bildirmiştir. Hastaların takibinin NP düzeylerinin seri ölçümleriyle yapılması ve tedavinin buna göre düzenlenmesi, prognozu olumlu etkilemektedir. Natriüretik peptidler kılavuzluğunda yapılan kronik kalp yetmezliği tedavilerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, B-blokörler ve diüretik ilaçların maksimum dozları kullanılarak daha iyi oranla tedaviye yanıt alındığı bildirilmiştir. (42,43,44).

Tablo.1 Köpeklerde Nt-ProBNP seviyeleri (62)

<800 pmol/L	Normal değer
800-1800 pmol/L	Kalp hastası olma ihtimali yüksek
>1800 pmol/L	Kalp hastalığı tanısı koyulabilir
>2700 pmol/L	Konjestif Kalp Yetmezliği

Tablo.2 Kedilerde Nt-ProBNP seviyeleri (62)

<50 pmol/L	Normal değer
50-100 pmol/L	Asemptomatik kalp hastası
101-270 pmol/L	Yüksek ihtimalle kalp hastası
>270 pmol/L	Konjestif Kalp Yetmezliği

3.3 Kardiyak Troponin

Troponinler, iskelet ve kalp kası dokusunun kasılma aparatının bir parçası olan düzenleyici proteinlerdir. Düz kas dokusunda bulunmazlar. Aktin ve tropomiyosin proteinleri ile birlikte, miyofibriller içindeki ince filamentlerin

bir parçasıdır ve kas kasılmasının kalsiyum aracılı düzenlenmesi için gereklidirler. Kardiyak troponin kompleksi 3 alt birimden (cTnI, cTnT ve cTnC) oluşur. cTnI inhibitör bileşendir ve hücre içi kalsiyum cTnC tarafından bağlanana kadar aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi önler. cTnI normalde aktin filamentine cTnT yoluyla bağlanır, ancak sarkomerik hasara yanıt olarak ayrılır ve sitozol ve hücre dışı boşluğa salınır. Dolaşımdaki cTnI veya cTnT'nin yüksek konsantrasyonlarının saptanması, miyokard hasarının ve hücrel nekrozun spesifik bir göstergesi olarak görülür. Bu ilişki, dolaşımdaki cTnI konsantrasyonunun kalp hasarının boyutuyla orantılı olduğu deneysel koroner arter tıkanıklığı olan köpeklerde gösterilmiştir (45).

Kardiyak troponinler, insanlarda akut miyokard enfarktüsünün teşhisi için tercih edilen biyobelirteçlerdir. Koroner arterlerin ateroskleroza genellikle altta yatan nedendir ve aterosklerotik plağın spontan rüptürü trombosit agregasyonuna, pıhtılaşmaya, damar stenozuna veya tıkanmasına, iskemiye ve nihayetinde kardiyomiyosit nekrozu ve miyokard enfarktüsüne yol açmaktadır. Veteriner hekimlikte kardiyak troponinlerin ölçümü, hem kalp hem de kalp dışı hastalıkların miyokard üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. cTnI, cTnT'ye göre daha erken evrelerde ve daha fazla artmaktadır. Troponinler, miyokard hasarından sonraki 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve cTnI 5-7 gün, cTnT ise 10-14 gün yüksek değerlerle saptanabilir (46).

Kedi ve köpeklerde kardiyak miyositlerin dejenerasyonuna yol açan DCM, HCM, subaortik stenoz ve kronik kapak hastalıklarında yükselebilir. cTnI seviyeleri sağlıklı kedilerde 0.03-0.16 ng/ml, köpeklerde 0.03-0.07 ng/ml olarak ölçülmüştür. DCM'li köpeklerde >0.113 ng/ml, HCM'li kedilerde 0.2-4.1 ng/ml olarak ölçülmüştür. Kardiyak troponinler, ehrlichiosis, perikardiyal efüzyon, sepsis, gastrik dilatasyon-volvulus (GDV), toksinler (örn. doksorubisin, cantharadin), babesiosis, yüksek doz izoproterenol uydulaması, hipertiroidizm, böbrek yetmezliği gibi durumlarda da artış gösterebilmektedir (47).

GDV'den kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonlar yaygındır. Bunlar şok, iskemi ve reperfüzyon hasarı ve aritmileri içerir. GDV'li köpeklerin miyokard dejenerasyonu ve nekrozu olabileceği gösterilmiştir. Veteriner hekimlikte yapılan iki çalışma, GDV'li köpeklerde miyokard hasarını belirlemek için kardiyak troponin ölçümünün kullanımını değerlendirmiştir. Bir çalışmada, GDV'li 85 köpeği değerlendirilmiş ve sırasıyla hastaların %87'sinde ve %51'inde yüksek cTnI ve cTnT bulunmuş ve ölen tüm köpeklerde (%19) yüksek cTnI seviyeleri olduğu tespit edilmiştir. Sepsis sırasında miyokardiyal disfonksiyon sonucu kardiyak troponinlerin yükselmeleri yaygındır. cTnI'deki yükselmeler babesiozda kardiyak tutulumu belirlemek için kullanılabilir ve cTnI

seviyeleri ile klinik şiddet ve mortalite arasında bir ilişki vardır. Brezilya'da Ehrlichia canis ile doğal olarak enfekte olmuş köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %44'ünde miyokard tutulumunu düşündüren klinik olarak belirgin kalp hastalığı olmadan yüksek cTnI konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (45,48).

Hipertiroid hastalığı olan kedilerde genellikle kardiyovasküler anormallikler bulunur. 23 hipertiroid kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, radyoaktif iyot ile tedaviden önce 11 kedinin cTnI seviyeleri yükselmiştir. Kardiyak troponinler kısmen renal atılımla uzaklaştırıldığından kronik böbrek yetmezliğinde artışlar görülebilir. Yapılan bir çalışmada, böbrek yetmezliğine bağlı orta ila şiddetli azotemisi olan 14 kediden 11'i ve 36 köpekten 29'unda cTnI seviyeleri yükselmiştir (49).

3.4 Galektin-3

Galektin-3, β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin 14 üyesine ait, fibrozis oluşumu ve inflamasyon gibi önemli biyolojik fonksiyonları olan 32-35 kDa'lık bir proteindir. Galektin-3, miyokardiyal hasar sonrası ventrikül yeniden yapılanma, doku onarımı ve fibrojeniz süreçlerinde yer alan bir göstergedir (50). Galektin-3'ün kalp, karaciğer ve böbrekleri içeren çeşitli hastalıklarla ve hatta kanserle ilişkisi olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan birçok çalışma, serum galektin-3 düzeylerinin yükselmesinin mide kanseri, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve kalp yetmezliği ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Galektin-3, çekirdekte, sitoplazmada ve hücre dışı bölgede tespit edilir ve doku fibrojenizine katıldığı ve kalp yetmezliğinde prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, insanlarda kalp yetmezliği insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmede önemli bir prognostik biyobelirteç olarak bilinmektedir. Bir rapor MMVD'si olan köpeklerin plazma ve kardiyak dokularında galektin-3 konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir. (51,52,53).

3.5 Tümörjenite 2'nin Baskılanması

Tümörjenite 2'nin (ST2) baskılanması, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir. Kardiyak stres, yangı, fibrozis, iskemi, sol ventrikül hipertrofisi ve ventriküler yeniden yapılanma süreçlerinde kardiyomiyositlerden salınır. Kalp yetmezliğinin şiddetini ve prognozunu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İki önemli izoformu vardır. Bunlar ST2 ligandı (ST2L) ve çözünür ST2 (sST2) olarak adlandırılmaktadır. ST2'nin enflamatuvar yanıtlara aracılık etmedeki rolünün yanı sıra, ST2'nin ekspresyonu kardiyomiyosit gerilmesi ile uyarılır. IL-33'ün ST2L'ye bağlanması, miyokardın anjiyotensin II kaynaklı olumsuz yeniden

şekillenmesine karşı koruyucu bir etki gösterir. sST2 bir tuzak reseptörü görevi görür ve IL-33'e bağlanır, bu da ST2L ile etkileşim için mevcut IL-33 miktarını azaltır. Bu nedenle, dolaşımdaki sST2 seviyeleri yükseldiğinde IL-33'ün kalbi koruyucu etkisi azalır. Veteriner hekimlikte son yıllarda umut vaat eden yeni bir biyoberliteçtir (54,55)

Kalp yetmezliğinde ST2 düzeyleri ile kötü prognoz arasında iyi bir korelasyon vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Birliği, kalp yetmezliğinin tanı ve tedavisinde natriüretik peptidlerin yanı sıra sST2 ve galactin-3'ün birleşik ölçümünü önermektedir. İnsanlarda yüksek sST2 konsantrasyonu (>35ng/ml) akut ve kronik KY'de olumsuz klinik sonuçların bir göstergesidir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik miksomatöz mitral kapak hastalığı bulunan köpeklerde ST2 seviyeleri 1.68-3.21 ng/ml olarak ölçülmüştür (54,55,56).

3.6 Endotelin

Güçlü bir vazokonstriktör madde olan endotelin, kalp yetmezliği ile ilişkili bir nörohumoral kardiyak biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Endotelin; noradrenalin, trombin, mekanik gerilme, hipoksi gibi fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucunda arter endotelinden salınan küçük bir peptiddir. Endotelin ailesi, ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere üç peptidden oluşmaktadır. Endotelin-1 (ET-1), esas olarak vasküler endotelyum tarafından üretilen baskın endotelin şeklidir. Endotelin sistemi, kardiyak miyosit gerilmesi, hipoksi, anjiyotensin II ve sitokin etkisine yanıt olarak aktive olur. ET-1, vazokonstriktör etkisinin yanı sıra miyokardiyal, endotelyal ve düz kas hücreleri için bir büyüme faktörüdür. Kronik kalp yetmezliğinde, bozulan miyokardiyumu kompanse etmeyi amaçlayan nörohormonal yanıtlar da ET-1 üretimini arttırmaktadır. Köpek ve kedilerde kronik kalp yetmezliği vakalarında artan ET-1 seviyeleri bildirilmiştir (57,58).

3.7 Adrenomedullin

Adrenomedullin, insan feokromositoma dokusunda keşfedilen 52-aminoasitten oluşan, güçlü bir vazodilatör etkiye sahip bir hormondur (59). Adrenomedullinin kalp, adrenal medulla, böbrek, düz kas ve vasküler endotelyal hücreler, nöronlar ve fibroblastlar gibi çok sayıda doku tarafından sentezlenebildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, konjestif kalp yetmezliği olan insanlarda yüksek plazma adrenomedullin konsantrasyonları bildirilmiştir. Adrenomedullin, stres koşulları altında kardiyak miyositler tarafından üretimi

artar. Adrenomedullin konsantrasyonlarının deneysel olarak indüklenmiş kalp yetmezliği olan köpeklerde arttığı gösterilmiştir (60,61).

4. Sonuç

Kalp, hayati fonksiyonların devam etmesi için gerekli temel organdır. Köpeklerde ve kedilerde kalp hastalıkları birçok farklı nedenden dolayı gelişebilir ve farklı semptomlarla ortaya çıkabilmektedir.

Köpek ve kedilerde kalp hastalıkları, hasta sahibinin şikayetlerinden ve/veya fiziksel bulgulardan elde edilen bilgilerle akla gelebilmektedir. Ne yazık ki, kalp hastalıklarında görülen klinik belirtilerinin çoğu kalp hastalığına özgü olmamaktadır. Bu yüzden alınan iyi bir anamnez ve yapılan muayene bulguları tanıya gitmede büyük önem arz etmektedir.

Biyobelirteçler, beşeri hekimlikte ve veterinerlik hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı ulaşılabilirliğin kolaylaşmasıyla daha yaygın bir hal almaya başlamıştır. Uygun durumlarda yapılacak ölçümlerin veteriner hekimin tanıya gitmesini kolaylaştırmaktadır.

Kaynaklar

1. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8. ed. Missouri: Elsevier; 2017
2. Perera TR, Skerrett-Byrne DA, Gibb Z, Nixon B, Swegen A. The Future of Biomarkers in Veterinary Medicine: Emerging Approaches and Associated Challenges. *Animals*. 2022;12(17): 2194.
3. Singh M. Dyce, Sack And Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy. 5. ed. Missouri: Elseiver; 2018.
4. Reece OW. *Dukes Physiology of Domestic Animals*. 13.ed. Iowa: John Wiley & Sons; 2015.
5. Klein BG. *Cunningham's Textbook Of Veterinary Physiology*. 6. ed. Missouri: Elseiver; 2020.
6. Goutal CM, Keir I, Kenney S, Rush JE, Freeman L. Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). *J Vet Emerg Crit Care*. 2010;20(3): 330-337.
7. Zaragoza C, Gomez-Guerro C, Martin-Ventura JL, ve ark. Animal Models of Cardiovascular Diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011: 497841.
8. Bruyette DS. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. USA: John Wiley & Sons; 2020.

9. Smith FWK, Tilley LP, Oyama MA, Sleeper MM. Manual Of Canine and Feline Cardiology. 5. ed. Missouri: Elseiver; 2019.

10. Durham EH. Cardiology for Veterinary Technicians and Nurses. Hoboken: JohnWiley & Sons; 2017.

11. Nelson RW, Couto CG. Small Animal İnternal Medicine. 6. ed. Missouri: Elseiver; 2020

12. Noordin N, Khor KH, Khor KS, Lim YJ, Lee YC. Dog Owners' Perspectives on Canine Heart Disease in Klang Valley, Malaysia. *Animals (Basel)*. 2022;12(8): 985.

13. Granström S, Nyberg Godiksen MT, Christiansen M, Pipper CB, Willesen JT, Koch J. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a Cohort of British Shorthair Cats in Denmark. *J Vet Intern Med*. 2011;25: 866-871.

14. Cote E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM. Feline Cardiology. Iowa: John Wiley & Sons; 2011.

15. Martin M, Pereira YM. Approach to the coughing dog. *Companion Anim In Practice*. 2013;35: 503-517.

16. Ferasin L, Linney C. Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough?. *J Small Anim Pract*. 2019; 1-7.

17. McCoy J, Bates M, Eggett C. ve ark. Pathophysiology of exercise intolerance in chronic diseases: the role of diminished cardiac performance in mitochondrial and heart failure patients. *Open Heart*. 2017;4(2): e000632.

18. Kitzman DW, Groban L. Exercise Intolerance. *Heart Failure Clin*. 2008;4: 99-115.

19. Tasker S, Gunn-Moore D. Differential diagnosis of ascites in cats. *In Practice*. 2000;22(8): 472-479.

20. Saravanan M, Sarma K, Kumar M, Mahendran K, Mondal DB. Therapeutic Management of Ascites in Dogs. *Indian Vet J*. 2013;90(2): 110-111.

21. Davidow EB, Woodfield JA. Syncope: Pathophysiology and Differential Diagnosis. *Compendium*. 2001;23: 608-619.

22. Paslawska U, Noszczyk-Nowak A, Cepiel A, Staszczuk M, Janiszewski A A. retrospective study of tetralogy of Fallot in dogs. *Turk J Vet Anim Sci*. 2013;37: 57-60.

23. Freeman LM. 2002, Nutritional Therapy of Heart Disease, The 26th Annual Waltham Diets/OSU Symposium, Waltham, USA.

24. Santiago SL, Freeman LM, Rush JE. Cardiac cachexia in cats with congestive heart failure: Prevalence and clinical, laboratory, and survival findings. *J Vet Intern Med*. 2019;1-10.

25. Diana A, Guglielmini C, Pivetta M, ve ark. Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998–2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235: 1-6.

26. Benigni L, Morgan N, Lamb CR. Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *J Small Anim Pract.* 2009;50: 9-14

27. Ahn JO, Park SC, Song WJ, ve ark. Aortic thromboembolism. A different predisposing disease in four dogs: a case report. *Veterinari Medicina.* 2019;64: 417-421.

28. Konecny F. Thromboembolic Conditions, Aetiology Diagnosis and Treatment in Dogs and Cats. *Acta Vet Brno.* 2010;79: 497-508.

29. Locquet L, Paepe D, Daminet S, Smets P. Feline arterial thromboembolism: prognostic factors and treatment. *Vlaams Diergeneeskunding Tijdschrift.* 2018; 87: 164-175.

30. Englar RE. Common Clinical Presentations in Dogs and Cats. Hoboken: John Wiley & Sons; 2019.

31. Tarnow I, Olsen LH, Jensen MB, Pedersen KM, Pedersen HD. Determinants of weak femoral artery pulse in dogs with mitral valve prolapse. *Res. Vet. Sci.* 2004;76(2): 113-120.

32. Reineke EL, Rees C, Drobatz KJ. Prediction of systolic blood pressure using peripheral pulse palpation in cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2016;26(1): 52-57.

33. Cote E, Edwards J, Ettinger SJ, ve ark. Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc,* 2015;246(10): 1076-1088.

34. Mallowney D, Fuentes VL, Barfield D. Cardiac auscultation skills in final year veterinary students and recent veterinary graduates, referral hospital veterinary surgeons and veterinary cardiologists or cardiology residents. *Vet Rec.* 2021;189(6): e305.

35. Ferasin L, Ferasin H, Cala A, Creelman N. Prevalence and Clinical Significance of Heart Murmurs Detected on Cardiac Auscultation in 856 Cats. *Vet Sci.* 2022; 9(10): 564.

36. Pedersen HD, Haggström J, Falk T, ve ark. Auscultation in Mild Mitral Regurgitation in Dogs: Observer Variation, Effects of Physical Maneuvers, and Agreement with Color Doppler Echocardiography and Phonocardiography. *J Vet Intern Med.* 1999;13: 56-64.

37. Cardoso MJL, Costa FS, Holsback L, ve ark. Creatine kinase serum activity in feline hyperthyroidism. *Ciencia Rural.* 2014;44: 2236-2244.

38. Sagar RS, Mudraje NB, Chikmagalur AK, ve ark. Creatine Kinase-MB as a Cardiac Biomarker in Canine Cardiac Disorders. *Ind J Vet Sci and Biotech.* 2021;17(3): 27-30.

39. Aktas M, Auguste D, Lefebvre HP, Toutain PL, Braun JP. Creatine Kinase in the dog: a review. *Vet Res Commun.* 1993;17: 353-369.

40. Shen W, Spindler M, Higgins MA, ve ark. The fall in creatine levels and creatine kinase isozyme changes in the failing heart are reversible: Complex post-transcriptional regulation of the components of the ck system. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(3): 537-544.

41. Sjöstrand K, Wess G, Ljungvall I, ve ark. Breed Differences in Natriuretic Peptides in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28: 451–457.

42. Archer J. Cardiac biomarkers: a review. *Comp Clin Path.* 2003;12: 121-128.

43. Oyama MA. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43(6): 1261-1272.

44. Baisan RA, de Rosa A, di Loria A, Vulpe V, Piantedosi D. Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat – a review. *Human and Veterinary Medicine.* 2016;8(1): 50-58.

45. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease. *J Vet Intern Med.* 2004;18: 831-839.

46. Undhad VV, Fefar DT, Jivani BM, ve ark. Cardiac troponin: an emerging cardiac biomarker in animal health. *Vet. World.* 2012;5(8): 508-511.

47. Sleeper M, Clifford CA, Laster LL. Cardiac Troponin I in the Normal Dog and Cat. *J Vet Intern Med.* 2001;15: 501-503.

48. Langhorn R, Willesen JL. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med.* 2016;30: 36-50.

49. Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *J Vet Emerg Crit Care.* 2008;18(3): 235-245.

50. Lee GW, Kang MH, Ro WB, Song DW, Park HM. Circulating Galectin-3 Evaluation in Dogs With Cardiac and Non-cardiac Diseases. *Front Vet Sci.* 2021;8: 741210.

51. Menon RP, Hughes RC. Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Eur J Biochem.* 1999;264(2): 569-576.

52. Sakarin S, Rungsipat A, Surachetpong SD. Galectin-3 in cardiac muscle and circulation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2016;18(1): 34-46.

53. Klein S, Nolte I, Granados-Soler JL, ve ark. Evaluation of new and old biomarkers in dogs with degenerative mitral valve disease. *BMC Vet Res.* 2022;18: 256.

54. AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, ve ark. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2): e004382.

55. Lee K, Park JS, Seo KW, Song KH. Evaluation of ST2 and NT-proBNP as cardiac biomarkers in dogs with heartworm disease. *Korean J Vet Serv.* 2018;41(2): 79-83.

56. McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clin.* 2018;14: 41-48.

57. Biondo AW, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF. Comparative Sequences of Canine and Feline Endothelin-1. *Vet Clin Pathol.* 2003;32: 188-194.

58. Polizopoulou ZS. The diagnostic significance of cardiac biomarkers in veterinary medicine. *J HELLENIC VET MED SOC.* 2014;65(3): 205-214.

59. Lainchbury JG, Meyer DM, Jougasaki M, Burnett JC, Redfield MM. Effects of adrenomedullin on load and myocardial performance in normal and heart-failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279: H1000-H1006.

60. Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol.* 2009;11: 23-32.

61. Kanno N, Asano K, Teshima K, ve ark. Plasma adrenomedullin concentration in dogs with myxomatous mitral valvular disease. *J Vet Med Sci.* 2012;74(6): 739-743.

62. Lima GV, Ferreira FS. N-Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptides in Dogs and Cats: A Technical and Clinical Review. *Veterinary World.* 2017;10(9): 1072-1082.

BÖLÜM XII

KÖPEKLERDE PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmonary Hypertension in Dogs

Zeynep BİDECİ¹ & Durmuş Fatih BAŞER² & Turan CİVELEK³

¹(Arş. Gör.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: zbideci@aku.edu.tr

ORCID: 0009-0004-0663-9128

²(Dr. Öğr. Üyesi), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: dbaser@aku.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4272-9011

³(Prof. Dr.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: civelek.t@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4819-3484

1. Giriş

Pulmoner Hipertansiyon (PH), pulmoner dolaşımında patolojik miktarda artmış basınç olarak tanımlanan hemodinamik bir durumdur. (1) PH insanlarda sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen, istirahat durumundaki ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'dan büyük olduğu bir grup hastalıktan oluşur. (2) Köpeklerde pulmoner hipertansiyonun tarihsel olarak tanımı, yükselen pulmoner arter basıncının (sPAP) 30 mmHg'nin üzerinde olmasıdır ve bu durumun değerlendirilmesi sıklıkla ekokardiyografi ile yapılır. (3)

PH konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Konjenital durumlar arasında patent duktus arteriosus (PDA) ve ventriküler septal defekt (VSD) gibi kardiyak şantlar bulunur. Edinsel olarak ise kardiyak, sistemik veya pulmoner patolojilerden kaynaklanabilir. Bunlara örnek olarak ileri evre miksomatoz mitral kapak hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi intersitisyel akciğer hastalıkları verilebilir. (4)

Genellikle kronik ve progresif bir hastalık olan PH, pulmoner dolaşımda yapısal değişikliklere, artmış pulmoner vasküler dirence neden olur ve bu da sağ kalp yetmezliği kaynaklı ölüme yol açabilir. (5,6) Etkilenen pulmoner arterler ve arteriyollerde sık görülen histopatolojik değişiklikler medial hipertrofi, intimal proliferasyon, fibrozis, luminal trombozis ve arteriyal nekrozu içerir. (7)

2. Patofizyoloji

Pulmoner hipertansiyon köpeklerde genellikle ya primer vasküler akciğer bozukluğu olarak ya da solunum, kalp veya sistemik hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. (8) Pulmoner hipertansiyonun gelişimi asıl olarak üç temel homeostaz bozukluğundan kaynaklanabilir. Bunlar pulmoner kan akışında artış, pulmoner vasküler direncin artışı veya pulmoner venöz basınçta artış olarak sınıflandırılabilir. (9)

Artmış pulmoner kan akışı genellikle intra veya ekstra kardiyak konjenital anomaliler gibi konjenital soldan sağa şantların bir sonucudur; bu anomaliler arasında VSD, PDA veya ASD (Atriyal Septal Defekt) bulunur. Soldan sağa şant oluşumu, sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kan akışına neden olur. PDA veya VSD gibi nedenlerle oluşan bu akış sistolik veya diyastolik dönemlerde ortaya çıkabilir. Soldan sağa şant oluşumu, sol ve sağ kalp veya aorta ile pulmoner arter arasındaki normal basınç farkından kaynaklanır. Büyük boyuttaki soldan sağa şantlar, artmış kan akışıyla birlikte pulmoner damar yapılarında değişikliklere ve sonunda PH'ye yol açabilir. (10)

Artan pulmoner vasküler direnç, endotel disfonksiyonu, pulmoner vasküler remodeling, kalp kurdu (*Dirofilaria immitis*) enfestasyonu, (11) edinsel sol kalp hastalıkları, (12) perivasküler inflamasyon, vasküler lümenal tıkanıklık (9) ve kronik bronşit gibi akciğer parankimal yıkımına neden olan durumlardan kaynaklanabilir. (13)

Pulmoner hipertansiyon (PH), kalp kurdu olan köpeklerde sıklıkla görülen bir olgudur. (14) Kardiyopulmoner dirofilariosisin ana patojenik mekanizmalarından biri olan pulmoner arterde proliferatif endarterite

neden olduğu bilinmektedir. (15) Bu endarterit arteriyel lümenini daraltarak embolizasyona sebep olup küçük arterleri tıkayabilir. Sonuç olarak arterler elastikiyetini kaybeder. Arterlerin daralması ve elastikiyetinin kaybı kronik olarak PH'ü geliştirir. İleri dönemde sağ taraflı konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. (16) Çoğu durumda, artmış pulmoner venöz basınç sol kalp hastalığının doğrudan bir sonucudur ve sol ventrikülün diyastolik ve sistolik disfonksiyona neden olur. Pulmoner venöz basıncı artırabilen sol kalp hastalıkları arasında hipertrofik kardiyomiyopati, miksomatöz mitral kapak hastalığı (MMVD) ve mitral kapak stenozu bulunmaktadır. (17)

Ayrıca bilimsel veriler, Batı Highland White Terrier (18) ve Pekin ırkı köpeklerde (19) interstisyel akciğer hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon gelişimine yatkınlık olduğunu öne sürmektedir. (4)

3. Sınıflandırma

PH, prekapiller veya postkapiller olarak sınıflandırılabilirdiği gibi PH'a neden olan patolojilerin gelişimine göre de sınıflandırılabilir. Kategoriler arasında; pulmoner arteriyel, pulmoner venöz, hipoksik pulmoner, solunum hastalığına sekonder, tromboembolik hastalığa sekonder ve farklı etiyolojilere sekonder olarak gelişen diğer PH çeşitleri bulunmaktadır. (20) Bununla birlikte köpeklerde pulmoner hipertansiyon, hastalığın şiddetine bağlı olarak da sınıflandırılabilir (hafif, orta veya şiddetli). Ancak bu sınıflandırma son zamanlarda önerilmemektedir. (9)

4. Klinik Bulgular

PH varlığını güçlü bir şekilde düşündüren bulgular; senkop, istirahat sırasında respiratorik distress, egzersiz veya aktivitenin solunum sıkıntısı ile sonuçlanması ve asites, pulmoner hipertansiyonu olası olarak düşündüren bulgular ise; istirahat sırasında takipne ve artmış solunum eforu, aktivite sonrası uzun süren solunum sıkıntısı, siyanotik ve/veya solgun mukozalar sayılabilir. (9) Oskültasyonda mitral kapak, triküspit kapak veya her ikisine de lokalize olabilen bir üfürüm duyulabilir; nadiren şiddetli PH vakalarında pulmoner regürjitasyona ait diyastolik bir kalp üfürümü de tespit edilebilir. (21)

Konjenital kardiyak şant hastalıklarında pulmoner hipertansiyon geliştiğinde, her iki odacık arasında basınç farkı azaldığı için patent duktus arteriyozusun sürekli üfürümü veya pansistolik ventriküler septal defekt üfürümü duyulmayabilir. İlerlemiş pulmoner hipertansiyon durumlarında, triküspit kapak yetmezliğine bağlı olarak üfürüm (22) duyulabilir ve sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği belirtileri (hepatomegali, splenomegali, asites veya

jugüler ven distansiyonu) görülebilir. Pulmoner hipertansiyondan etkilenen hastalarda azalmış akciğer sesleri, ıslık sesi ve kreptasyon gibi anormal sesler oskültasyonda duyulabilir. (4)

5. Tanı

5.1. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner hipertansiyonu tanımlamak ve şiddetini değerlendirmek için altın standarttır. (23) Ne yazık ki bu prosedür veteriner hekimliği uygulamalarında geniş çapta mevcut değildir. Özellikle hemodinamik olarak zayıf olan hastalarda kabul edilemez derecede invaziv olarak düşünülmektedir. (20)

5.2. Biyobelirteçler

İnsan ve veteriner tıbbında anormal solunum belirtileri gösteren hastalarda kardiyak ve solunum hastalığı arasındaki ayrımı yapmak için beyin natriüretik peptidi (BNP) ve N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) konsantrasyonu kullanılmıştır. (24) Sol kalp yetmezliği ile ilişkili postkapiller pulmoner hipertansiyonlu köpeklerde yüksek NT-proBNP konsantrasyonu tanımlanmıştır. (25)

Pro-atriyal natriüretik peptit (proANP), atriyal miyositlerin gerilime yanıt olarak başlıca salınan bir kan bazlı kardiyak biobelirteçtir. ProANP daha sonra N-terminal proANP (NT-proANP) ve C-terminal ANP (CT-ANP) olarak parçalanır. ANP, NT-proANP ve CT-ANP konsantrasyonu, öncelikle köpeklerde sol taraf kalp hastalığını değerlendirmek için veteriner tıbbında kullanılmıştır. (26, 27)

Kardiyak troponinler, kardiyak miyosit hasarının spesifik belirteçleridir ve sağ veya sol ventrikül hasarında tespit edilebilirler. (28) Prekapiller pulmoner hipertansiyon varlığında, hem sağ hem de sol ventrikülde azalmış ventriküler perfüzyonda troponin yükselmesi gözlemlenir. Postkapiller PH'ye bağlı olarak ise, PH'ye bağlı mikrovasküler hastalık (PH-MVD) olan köpeklerde klinik durumun kötüleşmesine neden olan sürekli subklinik miyosit dejenerasyonu devam etmektedir. Yapılan çalışmaların bulgularına göre PH'li köpeklerde gözlenen hafif cTnI artışlarının olası nedenleri arasında sürekli miyosit dejenerasyonu da yer alabilir. (29)

Ancak bugüne kadar hiçbir biyobelirteç prekapiller pulmoner hipertansiyonun tanısını koymada veya prognozunu değerlendirmede tek başına yeterince yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. (30)

5.3. Elektrokardiyografi

Pulmoner hipertansiyonlu köpeklerde tanımlanabilecek elektrokardiyografi bulguları arasında ortalama elektrik eksenini sağa kaymış olabilir (sağ eksen sapması) ayrıca sağ atriyal (uzun P dalgası) ve sağ ventrikül (derin S dalgaları ve nadiren derin Q dalgaları) genişlemesine işaret eden belirtiler bulunmaktadır. (31) Kalp hastalığı ile ilişkili supraventriküler veya ventriküler aritmiler, pulmoner hastalığın bir sonucu olarak artmış parasempatik ton ile ilişkili bradiaritmiler ve atrioventriküler blok da bulunabilir. (20)

5.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi pulmoner hipertansiyonun olma olasılığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Kesin tanı sağ kalp kateterizasyonunu gerektirir. PH'nin ekokardiyografik değerlendirmesi büyük oranda PH'ye sekonder olarak ortaya çıkan karakteristik kardiyak değişikliklere ve spektral Doppler traselerinden artmış pulmoner arteriyel basıncın varlığının tespitine dayanmaktadır. (9)

Doppler muayenesi genellikle pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak veya elemek için yeterli bilgi sağlayabilir. Tam ekokardiyografi muayenesi, kalpte yapısal ve hemodinamik değişikliklerin yanı sıra hastalığın şiddeti hakkında da ayrıntılı bilgi sağlar. (4)

5.4.1. Triküspit Regürjitasyon

Sistolik pulmoner arter basıncının nicel bir değerlendirmesini sağlar ve pulmoner hipertansiyonu derecelendirmek için bir araç olarak kullanılabilir. Triküspit regürjitasyonun varlığı, renkli akım doppleri ile kolayca doğrulanabilir. (4) Son araştırmalara göre, triküspit regürjitasyon hızının 3.4 m/s'yi aşması, >46 mmHg'den fazla bir transpulmoner basınç gradyanı, pulmoner hipertansiyonun varlığını doğrular ve pulmoner arter basıncı Bernoulli denklemine göre hesaplanır $[4 \times (\text{Triküspit Regürjitasyon Akım Hızı})^2 + \text{Tahmini Sağ Atriyum Basıncı}]$. (9)

5.4.2. Pulmoner Regürjitasyon

Pulmoner yetmezlik, diyastol sırasında kanın pulmoner arterden sağ ventriküle geri akması sonucu ortaya çıkar. (32) Yapısal olarak normal pulmoner kapağı olan ancak şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner arterde dilatasyon oluşan hastalarda sekonder veya fonksiyonel pulmoner yetmezlik gelişir. (33) Triküspit regürjitasyonu bulunmadığı durumlarda pulmoner

hipertansiyon tanısında oldukça önemlidir. 2.2 m/s veya daha yüksek bir pulmoner regürjitasyon hızı, 19 mmHg veya daha yüksek bir gradyan, diastolik pulmoner hipertansiyonun varlığını düşündürür. (34)

5.4.3. İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi PH'nin kardiyak bulgularının tespitinde kullanılan en önemli non invaziv yöntemdir. Bu bulgular arasında sağ ventrikül hipertrofisi (eksantrik veya konstriktif), septal düzleşme ve pulmoner gövde genişlemesi ve büyümesi gibi bulgular yer alır, bunlar genellikle şiddetli pulmoner hipertansiyon vakalarında gözlemlenebilir. Nadiren, sol ventrikülün alt dolması veya küçülmesi de tespit edilebilir. (9)

5.4.4. Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekstansiyon (TAPSE)

Triküspit kapak lateral anulusunun sistol sırasında kalbin apeksine doğru olan yer değişiminin M-mode ekokardiyografi ile ölçümüdür. TAPSE, şiddetli pulmoner hipertansiyonlu çoğu köpekte genellikle azalmıştır ve referans aralığının altında kalır. (35)

5.4.5. Sağ Ventrikülün Sistolik Zaman İntervalleri

Sağ ventrikülün sistolik zaman intervalleri olarak bilinen hızlanma zamanı ve ejeksiyon zamanı, pulmoner çıkış hızlarına dayanarak ekokardiyografik ve elektrokardiyografik bulgulardan elde edilir. Bu bulgular, özellikle triküspit regürjitasyonun olmadığı durumlarda, pulmoner hipertansiyon tanısını destekleyebilir. Hızlanma zamanı ≤ 45 m/sn ve hızlanma:ejeksiyon oranı ≤ 0.25 , pulmoner hipertansiyon tanısını koymak için %100 özgünlüğe sahiptir. Hızlanma zamanı ≤ 64 m/sn ve hızlanma:ejeksiyon oranı ≤ 0.42 ise neredeyse kesinlikle pulmoner hipertansiyon ihtimalini eler. (36)

5.4.6. Pulmoner Arter Sistolik Akım Profilleri

Pulmoner hipertansiyonun şiddetini değerlendirmek için kullanılır. Bunlar, pulmoner kapak hemen ardından nabız-dalga doppler ile pulmoner arter kan akımının ölçülmesi yoluyla elde edilir. (4) Üç tür bulunmaktadır. Tip I normal akışı temsil eder, tip II hafif ila orta derecede pulmoner hipertansiyonu temsil eder ve tip III ise şiddetli pulmoner hipertansiyonu temsil eder. (34)

5.4.7. Sağ Ventrikülün Doku Doppler Görüntülemesi

Doppler ile sağ ventrikülün doku doppler değerlendirmesi, pulmoner hipertansiyon tanısını destekleyici olarak düşünülebilir ancak büyük bir korelasyon tespit edilmemiştir. (37)

5.4.8. Sağ Pulmoner Arter Distensibilite İndeksi

M-mod ekokardiyografi ile ölçülen sistol ve diyastolde sağ pulmoner arter çapındaki fark olarak hesaplanır. Pulmoner arterin sistolik boyutu, maksimum çapta (genellikle T dalgasında) ölçülür ve diyastolik çapı en küçük boyutunda (Q dalgasında) ölçülür. Sağ pulmoner arter elastikiyet indeksi değeri %35'in altında ise bu değer pulmoner hipertansiyonun bir göstergesi olup, hipertansiyonun şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. %28-35 arasındaki sağ pulmoner arter elastikiyet indeksi, hafif pulmoner hipertansiyonla ilişkilidir, %23-27 arasındaki değer orta derecede pulmoner hipertansiyonla ve %22 veya daha düşük değerler şiddetli pulmoner hipertansiyonla ilişkilidir. (38)

5.5. Radyografi

Torasik radyografi tek başına pulmoner hipertansiyon teşhisi için yeterli bilgi sağlamaz ancak pulmoner hipertansiyonun erken teşhisi veya destekleyici olabilecek radyografik bulgular elde edilebilir. (4)

Torasik radyografide, pulmoner arterlerin kıvrımlı, körelmiş veya genişlemiş olduğu, dorsoventral veya ventrodorsal görüntülerde asimetrik radyolüsent akciğer alanları, parçalı, diffuz alveolar infiltratlar, (39) pulmoner gövde veya sağ tarafa yatkın genişlemiş kalp bulguları görüldüğünde, pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için ekokardiyografi düşünülmelidir. (40,41,42)

5.6. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), son derece duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle tek veya çok fazlı anjiyografi ile birlikte kullanıldığında, toraks BT, PVD'ler (periferik damar hastalıkları), pulmoner parankimal hastalıklar ve PE/PT/PTE (pulmoner emboli, pulmoner tromboz, pulmoner emboli) gibi birçok durum için destekleyici veya kesin tanı sağlayabilir, bunların birçoğu PH ile ilişkili olabilir. (9)

BT pulmoner hipertansiyonun şiddetinden çok, interstisyel akciğer fibrozisi, kronik bronşit veya pulmoner metastatik nodüller gibi temel hastalıkların tanımlanmasında çok kullanışlı bir araçtır. Köpek hastalarda pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesi ve teşhisi için ekokardiyografi hala standart bir tanı yöntemi olarak kullanılır. (43)

6. Tedavi

Tedavide öncelikle hastalığın etiyolojisi ve altta yatan hastalık hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Amerikan Veteriner Dahiliye Koleji'nin

uzlaşa bildirimini, bu tür durumlarda sildenafilin birinci basamak tedavi olarak kullanımını önermektedir. (9)

Sildenafil, pulmoner arterlerde vazodilatör etki gösterir ve pulmoner hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyonlu köpekler için tercih edilen tedavi olarak sıklıkla düşünülür. Bazı durumlarda, özellikle sol kalp hastalığı veya sol kalp yetmezliği olan köpeklerde, özellikle konjenital hastalık ve/veya intrakardiyak şantların olduğu durumlarda, sildenafil kullanımından sonra pulmoner ödem riski olabilir. (4)

İlk adım klinikte sildenafilin 0.5 mg/kg dozuyla konservatif bir tedaviye başlamak olacaktır. Bunu takiben uyku veya dinlenme halinde solunum hızlarını izlemek ve herhangi bir artış görüldüğünde pulmoner ödemi ayırıcı tanı açısından değerlendirmek için torasik radyografi kullanılabilir. Tedaviye devam edileceği taktirde 0.5 mg/kg dozda, q8h (günde 3 kez) olmak üzere kullanılmalıdır. Sildenafil ağızdan tolere edilemediğinde rektal olarak kullanılabilir. (44)

Son zamanlarda, Tadalafil (fosfodiesteraz-5 inhibitörü), 2 mg/kg dozda, q24h (günde 1 kez) şekilde pulmoner hipertansiyon tedavisini araştıran çalışmalarda kullanılmış ve basıncı düşürdüğü görülmüştür. (45)

Pimobendan, pozitif inotropik ve sistemik vazodilatör özelliklere sahip bir oral PDE3i fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür. (46) Yapılan çalışmalarda MMVD'li köpeklerde sol atriyum basıncında azalmaya sebep olduğu görülmüş, dolayısıyla postkapiller PH'ye sahip köpeklerde etkili bulunmuştur. (47)

Milrinon, intravenöz bir fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür (IV PDE3i). Hem pulmoner arterleri genişletici hem de pozitif inotropik özelliklere sahiptir. Çalışma grubu olan köpeklerde PH'da milrinon, sağ ventrikül (RV) fonksiyonunu iyileştirmiş ve ortalama pulmoner arter basıncını azaltmıştır. (48, 49)

Tyrosin kinaz inhibitörlerini (toseranib, imatinib) kullanım sonucunda pulmoner arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. (4) Tek bir klinik çalışma, sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon tanısı konmuş köpeklerde imatinibin pulmoner arter basıncını azalttığını göstermiştir. (50)

L-arginin, nitrik oksit (NO) üretimi için oksijenle birlikte gerekli olan bir amino asittir. Oral yönetim, sağlıklı köpeklerde NO'nun yerine kullanılan belirteçleri artırır. (51) Deney hayvanlarında akut pulmoner tromboembolizmde yapılan bir çalışma, L-arginin ve sildenafilin birlikte kullanımının sildenafil tek başına kullanıldığında daha fazla faydalı olmadığı bildirilmiştir. (52)

Köpeklerde, insanlarda kullanılan diğer PH özgü terapilerle ilgili literatürde yetersiz bilgi (kalsiyum kanal blokerleri, endotelin antagonisti, prostanoitler, çözünür guanilat siklaz uyarıcıları vb.). (9)

ACVIM bildirisi'ne göre medikal tedaviye ek olarak, pulmoner hipertansiyonun ilerlemesinin veya komplikasyonlarının riskini azaltma stratejileri vardır. Bunlar; egzersiz kısıtlaması, aşılarla bulaşıcı solunum yolu patojenlerinin önüne geçilmesi, düzenli antiparaziter tedavi (*Dirofilaria immitis* ve *Angiostrongylus vasorum*'un önlenmesi), gebelikten kaçınılması (genetik olarak aktarılma olasılığı ve pulmoner hipertansiyon prognozunu kötüleştirme potansiyeli), yüksek rakımdan ve hava yolculuğundan kaçınılması, gerekli olmayan cerrahi prosedürlerinden (genel anestezi gerektiren) kaçınılması gibi önlemlerden oluşur. (9)

7. Sonuç

Pulmoner hipertansiyon, köpeklerde sıkça görülen ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır. Bu durum, pulmoner arterlerdeki arteriyel kan basıncının artmasıyla belirginleşir. Hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir ve kalp yetmezliği, solunum problemleri ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ortaya çıkarılabilir. Tedavi seçenekleri kısıtlı olmakla birlikte, erken tanı ve uygun tedavi yönetimi, hastalığın seyrini iyileştirebilir ve yaşam kalitesi artırılabilir.

Kaynaklar

1. Visser LC. Pulmonary Hypertension. In: Ettinger JM, Feldman EC, eds. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 9th ed. St. Louis, MO: Elsevier; December 26, 2023:3495.
2. Hooper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., & Torres, F. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(D42–D50).
3. Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*. 2012;14:149–164.
4. Bode E, Uljanowska Z. Pulmonary hypertension in dogs: an overview. *Companion Animal*. 2021;26(4):1-9.
5. Vrigkou E, Tsantes AE, Kopterides P, et al. Coagulation profiles of pulmonary arterial hypertension patients, assessed by non-conventional hemostatic tests and markers of platelet activation and endothelial dysfunction. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):758. doi:10.3390/diagnostics10100758.
6. Hooper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–322. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3.

7. Couto CG, Nelson RW. Pulmonary Hypertension and Heart Disease. In: Couto CG, Nelson RW, eds. *Small Animal Internal Medicine*. 6th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2019:190.

8. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Textbook of veterinary internal medicine*. 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences; 2017:2807–2809.

9. Reiner C, Visser LC, Kellihan HB, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020;34(2):549–573. doi:10.1111/jvim.15725.

10. Kittleson MD, Kienle RD. *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis, MO: Mosby; 1998:221.

11. Uchida T, Saida K. Elevated endothelin-1 expression in dogs with heartworm disease. *J Vet Med Sci*. 2005;67(11):1155–1161. doi:10.1292/jvms.67.1155.

12. Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Biondo AW, Solter PF. Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with acquired heart disease. *J Vet Intern Med*. 2004;18(6):840–844. doi:10.1892/0891-6640(2004)182.0.co;2.

13. Rozanski E. Canine chronic bronchitis. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2014;44(1):107–116. doi:10.1016/j.cvsm.2013.09.005.

14. Matos JI, Caro-Vadillo A, Falcón-Cordón Y, García-Rodríguez SN, Costa-Rodríguez N, Carretón E, Montoya-Alonso JA. Echocardiographic Assessment of the Pulmonary Vein to Pulmonary Artery Ratio in Canine Heartworm Disease. *Animals*. 2023;13(4):703.

15. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. Heartworm disease in animals and humans. *Adv Parasitol*. 2008;66:193–285.

16. Serrano-Parreño B, Carretón E, Caro-Vadillo A, Falcón-Cordón S, Falcón-Cordón Y, Montoya-Alonso JA. Pulmonary hypertension in dogs with heartworm before and after the adulticide protocol recommended by the American Heartworm Society. *Vet Parasitol*. 2017;236:34–37.

17. Moller JH, Hoffman JI. *Pediatric cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: John Wiley and Sons; 2012:374–385.

18. Schober KE, Baade H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med*. 2006;20(4):912–920. doi:10.1892/0891.

19. Kyranis SJ, Latona J, Platts D, et al. Improving the echocardiographic assessment of pulmonary pressure using the tricuspid regurgitant signal—the

'chin' vs the 'beard'. *Echocardiography*. 2018;35(8):1085–1096. doi:10.1111/echo.13893.

20. Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2010;40(4):623-641.

21. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74(3):484–492. doi:10.1161/01.CIR.74.3.484.

22. Ohad DG, Lenchner I, Bdolah-Abram T, et al. A loud right-apical systolic murmur is associated with the diagnosis of secondary pulmonary arterial hypertension: retrospective analysis of data from 201 consecutive client-owned dogs (2006–2007). *Vet J*. 2013;198(3):690–695. doi:10.1016/j.tvjl.2013.09.067.

23. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D42–D50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.

24. Kellihan HB, MacKie BA, Stepien RL. NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*. 2011;13(3):171-182.

25. Atkinson KJ, Fine DM, Thombs LA, Gorelick JJ, Durham HE. Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2009;23(6):1190-1196. Published online September 22, 2009. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0382.x.

26. Vollmar AM, Reusch C, Kraft W, Schulz R. Atrial natriuretic peptide concentration in dogs with congestive heart failure, chronic renal failure, and hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res*. 1991;52(11):1831-1834.

27. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract*. 2008;49(1):26-32.

28. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can Med Assoc J*. 2005;173:1191–1202.

29. Guglielmini C, Civitella C, Diana A, Di Tommaso M, Cipone M, Luciani A. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*. 2010;24(1):145-152.

30. Hojda SE, Chis IC, Clichici S. Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2004;126:1330-1336.

31. Tilley LP. Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1985:66–68.

32. Agasthi, P., Saji, A. M., & Sharma, S. Pulmonary Regurgitation.

33. Renella P, Aboulhosn J, Lohan DG, Jonnala P, Finn JP, Satou GM, Williams RJ, Child JS. Two-dimensional and Doppler echocardiography reliably predict severe pulmonary regurgitation as quantified by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Aug;23(8):880-886.

34. Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007;21(6):1258–1264. doi:10.1892/07-006.1.

35. Pariaut R, Saelinger C, Strickland KN, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2012;26(5):1148–1154. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00981.x.

36. Baron Toaldo M, Poser H, Mencioti G, et al. Utility of tissue Doppler imaging in the echocardiographic evaluation of left and right ventricular function in dogs with myxomatous mitral valve disease with or without pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):697–705. doi:10.1111/jvim.13940.

37. Venco L, Mihaylova L, Boon JA. Right Pulmonary Artery Distensibility Index (RPAD Index). A field study of an echocardiographic method to detect early development of pulmonary hypertension and its severity even in the absence of regurgitant jets for Doppler evaluation in heartworm-infected dogs. *Vet Parasitol.* 2014;206(1-2):60–66. doi:10.1016/j.vetpar.2014.08.016.

38. Kelliham HB, Waller KR, Pinkos A, et al. Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *J Vet Cardiol.* 2015;17:182-191.

39. Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007;21:1258-1264.

40. Kelliham HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40:623-641.

41. Adams DS, Marolf AJ, Valdes-Martinez A, et al. Associations between thoracic radiographic changes and severity of pulmonary arterial hypertension diagnosed in 60 dogs via Doppler echocardiography: a retrospective study. *Vet Radiol Ultrasound.* 2017;58:454-462.

42. Sutherland-Smith J, Hankin EJ, Cunningham SM, Sato AF, Barton BA. Comparison of a computed tomographic pulmonary trunk to aorta diameter ratio with echocardiographic indices of pulmonary hypertension in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2018;59(1):18–26. doi:10.1111/vru.12540.

43. Yang H-J, Oh Y-I, Jeong J-W, et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of sildenafil after oral and rectal administration in healthy beagle dogs. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):1–6. doi:10.1186/s12917-018-1617-7.
44. Serres F, Nicolle AP, Tissier R, et al. Efficacy of oral tadalafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *J Vet Med Series A.* 2006;53(3):129–133. doi:10.1111/j.1439-0442.2006.00800.x.
45. Visser LC, Scansen BA, Brown NV, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *J Vet Cardiol.* 2015;17:161-172.
46. Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T, et al. The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2011;25:1328-1333.
47. Chen EP, Bittner HB, Davis RD, et al. Hemodynamic and inotropic effects of milrinone after heart transplantation in the setting of recipient pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:669-678.
48. Tanaka H, Tajimi K, Moritsune O, et al. Effects of milrinone on pulmonary vasculature in normal dogs and in dogs with pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 1991;19:68-74.
49. Arita S, Arita N, Hikasa Y. Therapeutic effect of low-dose imatinib on pulmonary arterial hypertension in dogs. *Can Vet J.* 2013;54(3):255.
50. Flynn KM, Kellihan HB, Trepanier LA. Plasma l-citrulline concentrations in l-arginine-supplemented healthy dogs. *J Vet Cardiol.* 2017;19:376-383.
51. Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, et al. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2005;524(1–3):126–131. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.022.

BÖLÜM XIII

HİPERLİPİDEMİLİ KÖPEK VE KEDİLERİN BESLENME YÖNETİMİ

Nutritional Management of Dogs And Cats With Hyperlipidamia

Reyda ŞIKLAROĞLU¹ & Hasan Altan AKKAN² & Mehmet KARACA³

*¹(Dr. Öğr. Üyesi), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Gıda Tarım Hayvancılık Meslek Yüksek Okulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim
Bölümü, Süt ve Besi Hayvancılığı Yetiştiriciliği Programı
E-mail: rkiyici@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0002-0667-5477*

*²(Prof. Dr), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: hasanaltanakkan@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-5115-7687*

*³(Prof. Dr), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim dalı
E-mail: mkaracai@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-6070-2819*

1. Giriş

Lipitler, canlı organizmaların normal fonksiyonları için gerekli olan suda çözünmeyen organik bileşiklerdir. Lipitler hücre zarlarının önemli bileşenleridir, enerji depolamak için kullanılırlar. Ayrıca enzim kofaktörleri, hormonlar ve hücre içi olarak önemli rol oynarlar. (1). Pek çok lipit grubu bulunmakta fakat bunlardan üçü klinik açıdan önem arz etmektedir: yağ asitleri, steroller (temel olarak kolesterol) ve asilgliseroller (temel olarak trigliseritler). (2)

Yağ asitleri nispeten basit lipidlerdir ve aynı zamanda diğer birçok lipidin de önemli bileşenleridir. (1,2) Kolesterol hayvan dokularındaki ana steroldür. Diyetle alınan kolesterolün ana kaynağı olmakla birlikte karaciğer ve diğer dokular tarafından endojen olarak da sentezlenebilir. Safra asidi metabolizması, steroid hormonu ve D vitamini sentezi gibi merkezi metabolik yollarda temel bir rol oynar. (1,2) Trigliseritler memelilerde depolanan enerjinin en yaygın ve verimli şeklidir. Hem diyet kaynaklarından hem de endojen (hepatik) olarak üretilebilirler. (1,2)

Lipitler suda çözünmeyen moleküller olduğundan plazma gibi sulu çözeltilerde taşınmazlar. Bu nedenle lipitler, plazmada lipoproteinler olarak bilinen makromoleküler kompleksler halinde taşınır. (3,4) Lipoproteinler, lipitler (yani trigliseritler ve/veya kolesterol esterleri) içeren hidrofobik bir çekirdek ve fosfolipidler, serbest kolesterol ve lipiti çevreleyen koruyucu bir zarf oluşturan proteinlerden oluşan amfofilik (yani hem hidrofobik hem de hidrofilik) bir dış katmandan oluşan küresel yapılardır. (3,4) Serbest yağ asitlerinin albümine bağlı olarak taşındığını ve taşınabilmesi için lipoproteinlere ihtiyaç duymadığını belirtmekte fayda var. (5)

Plazma lipoproteinleri boyut, yoğunluk ve bileşim gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından farklılık gösterir. Köpek lipoproteinleri, hidrat yoğunluklarına göre dört ana sınıfa ayrılabilir: (1) şilomikronlar, (2) çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), (3) düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve (4) yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL). (6) HDL ayrıca HDL₁ (köpeklere özgüdür), HDL₂ ve HDL₃ olarak alt bölümlere ayrılabilir. (4)

Lipoproteinlerin bir parçası olan proteinler, apolipoproteinler (veya apoproteinler) olarak bilinir ve lipid taşınmasında ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. (4) Lipoproteinler, metabolik fonksiyonlarını düzenleyen bir veya çeşitli apolipoproteinleri içerebilir. (5) Genel olarak apolipoproteinler, lipit taşınmasının kolaylaştırılması, yapısal bütünlüğün korunması ve lipit metabolizmasında anahtar rol oynayan bazı enzimlerin aktivasyonu gibi lipoproteinlerin çeşitli fizyolojik fonksiyonlarında rol oynar. (4,5)

Lipoprotein lipaz, kılcal endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde yer alan ve lipoproteinler içindeki trigliseritleri serbest yağ asitlerine, mono- digliseritlere ve gliserole hidrolize eden bir enzimdir. (7) Apolipoprotein C-II, lipoprotein lipazın önemli bir ko-faktörüdür. (7)

Lesitin-kolesterol asil transferaz (LCAT), esas olarak HDL'ye bağlı olarak kanda dolaşır. (8) LCAT, kolesterolü kolesteril esterlere dönüştürmek için HDL molekülleri üzerinde etki eder ve ters kolesterol taşınması olarak bilinen yolda önemli bir rol oynar. (4)

2. Lipid Metabolizması

Lipid metabolizması iki temel yola ayrılabilir: eksojen (diyetle alınan) lipidlerin metabolizmasıyla ilişkili eksojen yol ve endojen olarak üretilen lipidlerin metabolizması ile ilişkili endojen yol. (1,5)

2.1. Eksojen Yol

Diyetteki lipid metabolizmasının ilk adımı sindirimdir. (9) Duodenuma ulaşan diyet lipidleri emülsifikasyona uğrar ve daha sonra pankreas ve bağırsak lipazları tarafından hidrolize edilir. (9) Hidroliz ürünleri (esas olarak serbest yağ asitleri ve monogliseritler) daha sonra miseller şeklinde bağırsak epitel hücresi fırça sınırındaki mikrovilluslara aktarılır ve burada epitel hücre membranlarından bağırsak mukozal hücrelerine yayılır. (10) Bağırsak mukozal hücresinde, serbest yağ asitleri ve monogliseritler, trigliseritleri oluşturmak üzere yeniden birleşir ve bunlar daha sonra fosfolipitler, serbest ve esterleşmiş kolesterol ve apolipoprotein (apo) B48 ile birleşerek şilomikronları oluşturur. (5)

Şilomikronlar diyet lipidlerinin transferinden sorumlu lipoprotein sınıfıdır. Enterositlerde oluştuktan sonra esas olarak trigliserit içeren şilomikronlar lakteallere salgılanır ve önce lenfatiklere, daha sonra da kan dolaşımına girerek dolaşımdaki HDL moleküllerinden apolipoprotein C ve apo E'yi alırlar (5) Şilomikron yüzeyine maruz kalan Apolipoprotein C-II, yağ ve iskelet kası dokularındaki kılcal yataklara bağlı lipoprotein lipazı aktive eder ve daha sonra trigliseritleri serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize eder. (5) Serbest yağ asitleri kas hücrelerine (enerji üretimi için kullanıldıkları yer) ve/veya adipositlere (depolanmak üzere trigliseritlere yeniden esterleştirildikleri yer) girer. Kolesterolde zengin kalan parçacıklar (şilomikron kalıntıları), apo C-II moleküllerini HDL'ye geri döndürür ve bunları endositoz yoluyla hızla dolaşımdan uzaklaştıran spesifik hepatik apo E reseptörleri tarafından tanınır. (5) Şilomikron kalıntılarında bulunan kolesterol, lipoprotein (VLDL) ve/veya safra asidi oluşumu için kullanılabilir veya kolesterol esterler olarak depolanabilir. (9)

2.2. Endojen Yol

Şilomikronlar diyetdeki lipidlerin taşınmasından sorumluyken, VLDL, LDL ve HDL esas olarak endojen olarak üretilen lipidlerin metabolizmasında rol oynar. (9) Endojen olarak sentezlenen trigliseritler ve kolesterol (ve kolesterol esterler), fosfolipidler, apo B100 ve apo B48 ile birleşerek VLDL'yi oluşturur. (1,2,5) VLDL molekülleri damar sistemine ulaştıktan sonra HDL'den apolipoprotein C ve apo E'yi alırlar. (1,2,5) VLDL apo C-II, kılcal yataklarda bulunan lipoprotein lipazı aktive eder, bu da VLDL trigliseritlerinin hidrolizine

ve serbest yağ asitleri ile gliserol üretimine yol açar. VLDL trigliseritlerinin hidrolizinden sonra kalan VLDL molekülleri (VLDL kalıntıları) ya karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır ya da lipoprotein lipaz ve/veya hepatik lipaz tarafından LDL'yi oluşturmak üzere daha fazla dönüşüme uğrar. (4)

Esas olarak kolesteril esterler ve fosfolipidler içeren LDL, kanda dolaşır ve steroid hormonlarının ve hücre zarlarının sentezinin yanı sıra hepatik metabolizma için kullanılabilen kolesterölü dağıtmak üzere dokular boyunca yaygın olarak dağılan spesifik reseptörlere bağlanır. (1,2,9)

Esas olarak karaciğerde sentezlenen HDL'ler, apolipoprotein C, apo E ve dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden çeşitli lipitlerin donörleri ve alıcıları olarak önemli bir rol oynarlar. (5) Ayrıca kolesterölün periferik dokulardan dolaşımdaki küçük diskoid HDL moleküllerine aktarıldığı ve böylece onları yeni oluşan HDL 3 moleküllerine dönüştürdüğü ters kolesterol taşıma yolunda da kritik bir role sahiptirler. (5)

HDL kolesterol daha sonra LCAT'ın etkisi ile esterleştirilir ve ortaya çıkan kolesteril esterler, HDL molekülünün çekirdeğine hareket eder, böylece daha fazla serbest kolesterölün yüzeyleri tarafından emilmesi sağlanır. Serbest kolesterölün devam eden emilimi ve ardından LCAT ile esterifikasyon, daha büyük, kolesteril ester açısından zengin HDL2'nin oluşumuna yol açar. Köpeklerde, CETP enziminin (insanlarda mevcut olan) yokluğu nedeniyle, HDL 2 molekülleri sürekli olarak kolesteril esterleri alır ve bu da benzersiz HDL 1 moleküllerinin oluşumuyla sonuçlanır. HDL 1'de kolesteril esterler, kolesterölü periferik dokulara aktaran LDL veya VLDL moleküllerine (insanlarda olduğu gibi) değil, imha edilmek veya yeniden kullanılmak üzere dokulardan karaciğere aktarılır. (4,5) İnsanlarla karşılaştırıldığında köpeklerde aterosklerotik bozuklukların daha düşük görülme sıklığının HDL 1'in bu fonksiyonu olduğu ileri sürülmüştür. (4)

3. Lipid Metabolizması Bozuklukları

3.1. Tanımlar

Hiperlipidemi terimi, kandaki lipit konsantrasyonlarının (trigliseritler, kolesterol veya her ikisi) artması anlamına gelir. (4) Artan kan trigliserit konsantrasyonlarına *hipertrigliseridemi*, artan kan kolesterol konsantrasyonlarına ise *hiperkolesterolemi* denir. *Hiperlipoproteinemi* terimi, lipoproteinlerin kan konsantrasyonlarının artması anlamına gelir, ancak sıklıkla hiperlipidemi terimi ile birbirinin yerine kullanılır. Ancak hiperlipoproteinemi terimi ideal olarak yalnızca gerçek lipoproteinlerin ölçümünün yapıldığı durumlarda kullanılmalıdır. (4)

Lipemi terimi, serum veya plazmanın bulanık veya laktesan görünümünü tanımlamak için kullanılır. (4) Lipemi, hipertrigliserideminin bir sonucudur ancak hiperkolesteroleminin sonucu değildir. (4) Ancak hafif hipertrigliseridemi de lipemiye neden olmaz. Genellikle serum trigliserit konsantrasyonları 2,26 mmol/L'yi (200 mg/dL) aştığında lipemi belirgindir. (11) Serum trigliserit konsantrasyonları arttıkça serum bulanık (bulanık) ve ardından sütlü (sütlü) hale gelir.

4. Hiperlipideminin Nedenleri

Postprandiyal hiperlipidemi fizyolojik ve geçicidir ve yemeğin yağ içeriğine bağlı olarak tipik olarak yemekten sonraki 7-12 saat içinde düzelir. (4) Bu nedenle, serum lipit konsantrasyonlarının belirlenmesi her zaman en az 12 saatlik açlığın ardından yapılmalıdır. Kalıcı açlık hiperlipidemisi her zaman anormal olarak kabul edilir ve diğer hastalıklara veya ilaç kullanımına ikincil veya birincil etkisi olabilir.

5. Sınıflandırma ve Etiyoloji

Hiperlipidemik durumlar postprandiyal, birincil veya ikincil olarak sınıflandırılabilir. Postprandiyal hiperlipidemi köpek ve kedilerde en sık görülen hiperlipidemidir. (12)

Ancak normal bir hayvanda yüksek yağlı diyet tüketilse bile serum trigliseritlerinin 500 mg/dL'yi aşması beklenmez. Dolaşımdaki şilomikronlar vücuttaki kolesterolün yalnızca bir kısmını taşır, bu nedenle yemek tüketiminin yemek sonrası 6 ila 12 saatlik dönemde kolesterol üzerinde çok az etkisi vardır. Hiperlipideminin birincil nedenleri genetik veya aileseldir. Köpek ve kedilerdeki başlıca formlar Minyatür Schnauzer'lerin idiyopatik hiperlipidemisi ve kedilerde hiperşilomikronemidir. Minyatür Schnauzer'lerdeki hastalık, eşzamanlı hiperşilomikronemi ile birlikte veya tek başına, dolaşımdaki çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) aşırı konsantrasyonları ile karakterize edilir. (13)

Kedilerde ailesel hiperlipidemi, lipoprotein lipazın (LPL) aktif olmayan bir formunun üretilmesinden kaynaklanır. Bu hastalığa sahip kedilerde açlık hiperşilomikronemisi ve VLDL'de (hafif) yükselmeler görülmüştür (14)

Sekonder hiperlipidemi, endokrin bozuklukları (örn., diyabet, hipotiroidizm ve hiperadrenokortisizm) veya pankreatit ile ilişkilidir. Hipotiroidide hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi görülebilmektedir. (15)

6. Klinik Belirtiler ve Tanı

Hiperlipidemiye bağlı klinik bulgular değişkendir ve her hastada farklı olabilir. Bazı hastalarda hiçbir klinik belirti görülmez ve tanı rutin kan tahlili sırasında konulur. En yaygın klinik belirtiler arasında kusma (çoğunlukla aralıklı), ishal ve/veya karın rahatsızlığı yer alır. 1000 mg/dL'yi aşan trigliserit konsantrasyonları ayrıca pankreatit, kutanöz ksantomalar, lipemi retinalis, nöbetler, periferik sinir felci ve anormal davranışlarla da ilişkilendirilmiştir. (12)

Hipertrigliseridemi doğrulamak için 12 saatlik açlığın ardından bir kan örneği alınmalıdır. Serum analize gönderilmelidir. Berrak serum genellikle 200 mg/dL'den düşük bir trigliserit konsantrasyonuna sahiptir. Serum bulanıklığı genellikle 200-300 mg/dL arasında oluşmaya başlar ve laktosan serum 1.000 mg/dL civarında görülür. (4) Hipotiroidili köpeklerin %88'inde hipertrigliseridemi, %78'inde ise hiperkolesterolemi görülmüştür. (18)

Hipertrigliseridemi, LPL aktivitesindeki azalmaya ikincil olarak lipit bozulmasındaki azalmaya atfedilir. Hiperkolesteroleminin dolaşımdan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) temizliğinin bozulmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Hipotiroidi köpeklerde T3'teki mutlak bir eksikliğin, hepatik kolesterol havuzunda bir artışa yol açtığı varsayılmaktadır. Daha sonra LDL tarafından daha fazla kolesterol taşınır. Buna karşılık LDL reseptörü aktivitesi de azalır. (19)

Diabetes Mellitus'ta azalan insülin düzeyleriyle hormona duyarlı lipazın (HSL) aktivasyonu, büyük miktarlarda serbest yağ asitlerinin kan dolaşımına salınmasına neden olur. (12) Bu fazla serbest yağ asitleri karaciğer tarafından VLDL parçacıklarına dönüştürülür ve tekrar dolaşıma verilir. Ek olarak insülin eksikliği lipoprotein lipaz üretimini azaltır, bu da trigliseritlerin VLDL'den temizlenmesinin azalmasına neden olur. Hiperadrenokortisizmde hiperlipidemi için benzer bir mekanizma öne sürülmüştür. (12)

HSL'nin uyarılması, serbest yağ asitlerinin kan dolaşımına salınmasını sağlar; bu serbest yağ asitleri karaciğer tarafından VLDL'ye paketlenir ve dolaşıma gönderilir. Glukokortikoidler LPL aktivitesini inhibe ederek trigliseritten zengin lipoproteinlerin temizlenmesini azaltır.

7. Lipid Bozukluklarının Laboratuvar Değerlendirmesi

7.1. Serum Bulanıklığı

Plazma veya serumun görsel değerlendirilmesi genellikle bir numunenin trigliserit konsantrasyonunun ilk tahminini sunar. Normal veya normale yakın serum trigliserit konsantrasyonlarına sahip numuneler berraktır, serum trigliserit konsantrasyonları yüksek numuneler ise lipemiktir (bulanık veya laktosan). (4)

Genel olarak, serum trigliserit konsantrasyonları 2,26–3,39 mmol/L (200–300 mg/dL) olduğunda bulanıklık ortaya çıkar ve serum trigliserit konsantrasyonları 11,3 mmol/L (1000 mg/dL) olduğunda laktosan serum görülür. (4,11) Ancak bu görseller gerçek serum trigliserit konsantrasyonunun yalnızca kaba bir tahminini sağlar ve gerçek serum trigliserit konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir. Ayrıca hiperkolesteroleminin varlığı veya yokluğu serum görünümüne dayandırılmaz çünkü hiperkolesterolemi serum bulanıklığının artmasına neden olmaz. (4)

8. Diyet Yönetim ve Değerlendirme

Tipik olarak primer hiperlipideminin tedavisinde ilk adım diyet değişikliğidir. (4) Primer hiperlipidemili köpekler yaşamları boyunca düşük yağlı bir diyet önerilmelidir. (16) 1000 kcal başına 25 gramdan az yağ içeren diyetler tavsiye edilir. (4,16) Piyasada bulunan birçok diyet, birincil hiperlipidemili köpekler için uygundur. Yağ oranı düşük olmadığı sürece ikramlardan ve sofrta artıklarından kaçınılmalıdır. (17)

Yaklaşık 4-8 hafta boyunca düşük yağlı bir diyetle beslendikten sonra serum lipit konsantrasyonları yeniden değerlendirilmelidir. (16) Serum trigliserit konsantrasyonu <5,65 mmol/L (500 mg/dL) altına düşmüşse diyet tedavisine devam edilerek hayvanın ömrünün sonuna kadar yeni diyet uygulanmalı ve serum trigliserit konsantrasyonları 6 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir. (16) Düşük yağlı diyetlere yeterince yanıt vermeyen köpeklerde, ultra düşük yağlı ev yapımı diyet (örneğin, 1000 kcal başına 10-12 gram yağ) önerilebilir veya tıbbi tedaviye başlanabilir. (17)

Hiperlipideminin altında yatan nedeni belirlemek için her türlü girişimde bulunulmalıdır. Altta yatan bir metabolik hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan hiperlipidemi, sorunun düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle sıklıkla iyileşir. (4) Hiperlipideminin diyet tedavisi ömür boyu sürecek bir taahhüttür ve beslenme yönetiminin önemi sahibiyile tartışılmalı ve vurgulanmalıdır. Olası komplikasyonları önlemek için hayvan asemptomatik olsa bile 500 mg/dL'den yüksek trigliserit konsantrasyonlarının tedaviyi zorunlu kıldığı ileri sürülmüştür. (20) Primer hiperkolesterolemi daha az ciddi komplikasyonlarla ilişkili olsa da 750 mg/dL'nin üzerindeki değerlerin tedavi edilmesi önerilmektedir. (12,20)

Diyetteki yağın kısıtlanması hipertrigliserideminin tedavisinin temelini oluşturur. Şilomikronlar diyet kaynaklı yağlardan üretilir. Beslenme tedavisinin başarısı büyük ölçüde veteriner hekimin tedavi ettiği hayvana uygun ürünü seçme becerisine bağlıdır. Çoğunlukla dikkate alınmayan ve hatta edinilmeyen önemli bilgilerden biri de hastanın beslenme geçmişidir. Diyet geçmişi yalnızca

hayvanın tükettiği ticari gıdaların adlarını ve miktarlarını değil aynı zamanda atıştırmalıkları, ikramları ve diyet takviyelerini de içermelidir. Hayvanın halihazırda tükettiğinden daha az yağ sağlayan bir diyet seçilmelidir. Literatürdeki önerilerin çoğu, kalorinin %20'sini veya daha azını yağdan [metabolize edilebilir enerji temeli (ME)] sağlayan bir diyetle beslenmeyi önermektedir. Bununla birlikte, çoğu hastada bazen %10 yağ ME kadar düşük düzeyde olmak üzere daha ciddi kısıtlamalar sıklıkla endikedir. Diyet geçmişi çok önemlidir çünkü uygulayıcının her hastada ne derece ve miktarda kısıtlama gerektiğini anlamasına yardımcı olur. Örneğin, eğer hasta halihazırda kalorinin %25'ini yağdan içeren bir diyet tüketiyorsa, kaloriyi %20 yağla sınırlandırmanın önemli bir etkisi olması muhtemel değildir. İkramlar aynı zamanda az yağlı ikramlarla da sınırlandırılmalıdır. Bebek havuçları, pirinç kekleri, tuzsuz yağsız krakerler iyi insan gıdası alternatifleridir. Yağ alımının yanı sıra kalori alımı da dikkatle izlenmelidir. Aşırı diyet enerjisinin VLDL üretimini artırması nedeniyle aşırı kilolu hastalarda kalori kısıtlaması da endikedir. Yazarlar, yüksek lifli veya kilo verme diyetinin otomatik olarak düşük yağlı bir diyet olduğu şeklindeki yanlış varsayım dayanarak, birçok hayvanın lifle zenginleştirilmiş veya kilo verdirici gıdalara yerleştirildiğini görmüştür. Ayrıca yaygın bir yanlış anlamının daha altını çizmekte fayda var. Bir üretici bir ürünü hem kuru hem de konserve formda üretiyorsa, genellikle her ikisinin de yaklaşık olarak aynı miktarda yağ içerdiği varsayılır. Bazı durumlarda bu doğrudur; çoğu zaman öyle değildir. Diyetin yağ içeriğini doğrudan üreticinin web sitesinden veya ürün kılavuzundan kontrol etmek ve hastanın doğru ürünü almasını sağlamak için müşteriye ve destek personeline net yönergeler sağlamak önemlidir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin diyetler, VLDL üretimini azaltarak insanlarda ve deney hayvanlarında hipertrigliseridemi iyileştirmek için bir miktar başarıyla kullanılmıştır. (21)

Balık yağları, trigliserit sentezleyen enzimler için zayıf substratlardır ve bu nedenle zayıf VLDL oluşturuçularlardır. Sağlıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada, balık yağı takviyesi serum trigliserit konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya yol açmıştır, bu da bu takviyenin birincil köpeklerde hipertrigliseridemi tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (20) Ancak klinik olarak anlamlı hiperlipidemisi olan köpek ve kedilerde balık yağı takviyesinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar eksiktir ve klinik deneyim sınırlıdır. (20) Veterinerlik literatüründe bazı yazarlar tarafından menhaden balık yağı kullanılmaktadır (günlük 220–330 mg/kg canlı ağırlık). (12)

Balık yağı uygulamasının hayvanın tükettiği yağ miktarını ve toplam kaloriyi artıracaklarını unutmamak önemlidir ve belirli bir hasta için hedeflere ulaşmayla ilgili olarak diyetteki toplam yağ alımını değerlendirirken bu durumun

hesaba katılması gerekir. Niasin ayrıca köpeklerde trigliserit konsantrasyonlarını azaltmak için (25-100 mg/gün) kullanılmıştır. (11)

Adipositlerden yağ asidi salınımını azaltarak ve VLDL partiküllerinin üretimini azaltarak etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Köpeklerde serum trigliserit konsantrasyonlarını birkaç ay boyunca herhangi bir olumsuz etki olmaksızın azalttığı rapor edilmiştir. (4)

Niasin kullanımının olumsuz yan etkileri arasında kusma, ishal, eritem, kaşıntı, kasılmalar ve ölüm sayılabilir. (20)

9. Sonuç

Diyet lifi ve niasin insanlarda koroner arter hastalığını önlemek amacıyla kolesterol konsantrasyonlarını azaltmak için de kullanılmıştır. Köpek ve kedilerde koroner arter hastalığı oldukça nadir görülür ve lif ve niasinin kolesterol düzeylerini düşürmedeki etkisi bilinmemektedir. Diyet kolesterolü hayvan kaynaklarından gelir, bu nedenle daha az miktarda hayvansal ürün içeren bir diyetle beslenmek, kolesterol konsantrasyonlarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu, köpeklerde bitkisel protein bazlı bir diyet kullanan köpeklerde ve kedilerde yağ oranı düşük ve dolayısıyla kolesterolü potansiyel olarak düşük olan hayvansal protein kaynakları (örneğin yağsız balık, tavuk veya domuz eti) seçilerek gerçekleştirilebilir.

Hasta yeni, az yağlı diyetle başladıktan yaklaşık dört ila sekiz hafta sonra yeniden değerlendirilmelidir. Hastanın doğru diyeti aldığından, ev içinde ek besin kaynakları almadığından ve evin dışındaki yiyeceklere (örn. komşular, açık havadaki kedi maması vb.) erişemediğinden emin olmak için diyet geçmişi yeniden değerlendirilmelidir. Altta yatan bir bozukluğun gözden kaçırılmadığından emin olmak için hastanın tıbbi kaydı gözden geçirilmelidir. Trigliserit konsantrasyonları ticari bir ürün kullanılarak yeterince azaltılamıyorsa, evde hazırlanmış bir diyet, eğitilmiş bir veteriner beslenme uzmanı tarafından, halihazırda mevcut veteriner terapötik ürünlerden daha düşük yağ içeren bir rasyon sağlayacak şekilde formüle edilebilir.

Kaynaklar

1. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. CA Burtis, ER Ashwood (Eds.), Tietz Textbook of Clinical Chemistry, WB Saunders, Philadelphia, Pensilvanya 1999; s. 809 – 861.
2. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.1998; 27: 503 – 519.

3. RW Mahley, KH Weisgraber. Canine lipoproteins and atherosclerosis. I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. *Circulation Research*. 1974; 35: 713 – 721.

4. Johnson MC. Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 2005; 27: 361–364.

5. Bauer JE. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004; 224: 668 – 675.

6. Maldonado TR, Romero JR, Ochoa B, Avelano MI. Lipid and fatty acid composition of canine lipoproteins. *Comparative Biochemistry and Physiology B – Biochemistry and Molecular Biology*. 2001; 128:719 – 729.

7. Wang CS, Hartsuck J. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1992; 1123: 1 - 17.

8. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000; 1529: 245 – 256.

9. Bauer JE. Comparative lipid and lipoprotein metabolism. *Veterinary Clinical Pathology*. 1996; 25:49 – 56.

10. Guyton AC, Hall JE. Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. AC Guyton, JE Hall (Eds.), *Textbook of Medical Physiology*, WB Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. 2000; 754 – 763.

11. Bauer JE. Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995; 206: 1684–1688.

12. Schenck PA and Elliott DA. Dietary and medical considerations in hyperlipidemia. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, edited by S.J. Ettinger and E.C. Feldman. 2010; 710–715. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.

13. Xenoulis PG, Suchodolski JS, Levinski MD et al. Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007; 21: 1224.

14. Backus RC, Ginzinger DG, Ashbourne Excoffon KJD et al. Maternal expression of functional lipoprotein lipase and effects on body fat mass and body condition scores of mature cats with lipoprotein lipase deficiency. *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62: 264.

15. Schenck PA, Donovan D, Refsal KNR et al. Incidence of hypothyroidism in dogs with chronic hyperlipidemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004; 18: 442.

16. Ford RB. Lipemik çocukların klinik yönetimi. Veteriner Hekimler için Sürekli Eğitim Özeti. 1996; 18: 1053 – 1060.

17. Elliot Prosecutor. Hyperlipidemia diet and treatment features. Ettinger SJ, Feldman EC(Eds.), *Veterinary Internal Medicine Textbook*, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri. 2005; 592 – 595.
18. Dixon RM, Reid SW and Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*. 1999; 145: 481–487.
19. Schenck PA. Canine hyperlipidemia: Causes and nutritional management. In: *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*, edited by Pibot P and Elliott DA. 2006; 222–251.
20. Xenoulis PG and Steiner JS. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal*. 2010; 183(1): 12–21.
21. Froyland L, Asiedu DK, Vaagenes H. et al. Tetradecylthioacetic acid incorporated into very low density lipoprotein: Changes in the fatty acid composition and reduced plasma lipids in cholesterol fed hamsters. *Journal of Lipid Research*. 1995; 36: 2529–2540.

BÖLÜM XIV

KEDİ VE KÖPEKLERDE PORTOSİSTEMİK ŞANT

Portosystemic Shunt in Cats and Dogs

Yakup Can ÖZTÜRK¹ & Mustafa KABU²

¹(Vet. Hek.) Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: ozturkyakupcan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4744-8254

²(Prof. Dr.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: mkabu@aku.edu.tr
ORCID: 0000-0003-0554-7278

1. Giriş

Portosistemik şant (PSS) portal sistemdeki kanın karaciğere uğramadan doğrudan sistemik venöz dolaşıma geçmesi olarak tanımlanır normalde bağırsaklar tarafından emilen karaciğer tarafından uzaklaştırılan, detoksifiye edilen veya metabolize edilen bileşikler şantlanan kanda yüksek konsantrasyonda bulunur. (1,2) Hepatobiliyer sistemin en yaygın konjenital anormalliği olarak belirtilmiş olup hepatik ensefalopati (HE) köpek ve kedilerin en yaygın nedenidir klinik belirtileri genellikle sinir, gastrointestinal veya üriner sistem ile ilişkili olup çoğunlukla belirsizdir. (2) PSS konjenital veya sonradan şekillenen, şantın hepatik parankim ile ilgili konumuna (intrahepatik veya ekstrahepatik) ve şantın büyük tek bir damar mı yoksa daha küçük çoklu damarlar mı olduğuna göre sınıflandırılır. (1,3) Konjenital portosistemik şantlar (KPSS) kedilerde 10.000 kedide 2,5 oranında insidansı bildirilmiş olup nadiren görülür kedilerin spesifik olmayan klinik belirtilerle kliniklere getirilmesi

hastalığın teşhisini zorlaştırır. (4) KPSS' li köpeklerin, genetik olarak arka planı aydınlatılmamış olmasına rağmen, etkilenen köpeklerin sağlığı üzerinde ciddi bir etkiye sahip kalıtsal bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. (5) KPSS' li hayvanlar için cerrahi ve medikal tedaviler mevcuttur. (6)

2. Normal Anatomi

Karaciğerin normal anatomik yapısı, portal dolaşımı sistemik dolaşıma bağlama rolü bakımından benzersizdir. Karaciğerin vasküler ağı portal venler, hepatic arterler ve hepatic venlerden oluşur. (2) Portal kan akışı tüm gastrointestinal sistem, dalak ve pankreastan gelen kanı içerir; portal venin ana bileşenlerini kranial ve kaudal mezenterik venler, splenik ven, gastroduodenal ven ve sol gastrik ven oluşturur. (2,5) Hepatic kan akışı kalp debisinin %15-20' sini içerir bu akışın yaklaşık %80' i portal ven tarafından, geri kalanı ise hepatic arter tarafından sağlanır. (7) Köpeklerde portal ven sol ve sağ dallara ayrılır sağ dal karaciğerin sağ bölümünü beslerken (sağ lateral ve caudat lobun caudat processini) sağ daldan daha büyük ve daha uzun olan sol dal, karaciğerin sol dalından çıkan merkezi bir dal yoluyla quadrat, sol medial, sol lateral ve ayrıca caudat lobun papiller processini ve sağ medial lobu besler kedilerde ise portal ven sağ, merkezi ve sol bölümlere ayrılır. (2,7) Karaciğer içinde, portal kan hepatic sinüzoidler boyunca dolaşır hepatic arterlerden gelen kanla karışır ve hepatic venlere boşalır daha sonra kaudal vena kavaya girer. (2,5) Normalde altı ila sekiz hepatic ven vardır en büyük ve en kranial yerleşimli olan sol hepatic vendir genellikle karaciğerin diyafragmatik yüzeyinde görülebilir. (2) Portal kan akışı, karaciğerde hepatic venlere bağlanmadan önce karaciğeri sinüzoidler aracılığıyla perfüze eder toplam hepatic kan akışının %60-70' ine katkıda bulunur portal kan venöz kökenli olmasına rağmen hepatic oksijen kaynağının %50' sini sağlar. (5) Hepatic arterin iki veya üç dalı karaciğeri besler bu arteriyel kökenli kan sinüzoidal kanın oksijen içeriğini arttırır toplam afferent hepatic kan akışı lokal ve sistemik faktörler tarafından düzenlenen, hepatic arteriyel ve portal venöz kan akışının karmaşık bir etkileşiminin sonucudur, efferent hepatic kan akımı ise diyaframı geçmeden kaudal vena kavaya giren hepatic venler tarafından sağlanır. (5)

3. Şant Morfolojisi

PSS konjenital veya sonradan şekillenen, şantın hepatic parankim ile ilgili konumuna (intrahepatik veya ekstrahepatik) ve şantın büyük tek bir damar mı yoksa daha küçük çoklu damarlar olmasına göre sınıflandırılır.

(1,3) KPSS' ler portal vasküler sistem ile sistemik vasküler sistem arasında doğuştan anormal bir bağlantının bulunmasıdır KPSS' ler ekstrahepatik veya intrahepatik bir damar şeklini alabilir, sonradan şekillenen PSS' ler altta yatan karaciğer hastalıklarına sekonder olarak gelişir, anormal damarlar kanın portal kan dolaşımından sistemik kan dolaşımına geçmesine karaciğere uğramamasına neden olur. (4) Ekstrahepatik çoklu PSS' ler primer hepatik hastalık ile sekonder portal hipertansiyonun bir sonucudur. (3) Ekstrahepatik KPSS (EKPSS) gelişimi takiben vitellin ve kardinal venöz sistemler arasında anormal bir fonksiyonel bağlantısını temsil eder, kedilerde yapılmış çalışmaların %73-100' ünü oluşturup yaygın olarak gözüktür, sol gastrik veni caudal vena cavaya bağlayan anormal bir damar KPSS' nin en yaygın formudur, diğer ekstrahepatik şantların morfolojileri portoazgous, partocaval ve kolonik ven veya gastrosplenik ven ile caudal vena cavayı birbirine bağlayan şantlar olarak belirtilmiştir. (4) Terai ve ark. yayınladıkları vaka raporunda portal venöz sistem ile pulmoner dolaşım arasında konjenital portopulmoner şant olarak adlandırdıkları KPSS' den farklı olan konjenital bir şant tanımlanmışlardır. (8) Kedilerde intrahepatik KPSS' ler (İKPSŞ), ilgili karaciğer lobuna bağlı olarak sağ bölüm (sağ lateral ve kaudat karaciğer lobları), merkezi bölüm (sağ medial ve kuadrat karaciğer lobları) ve sol bölüm (sol medial ve lateral karaciğer lobları) olmak üzere genel olarak üç forma ayrılmıştır sol bölüm intrahepatik şantlar neredeyse tamamen patent duktus venosusa (PDV) benzerlik gösterir duktus venosus embriyoda oksijen açısından zengin kanı doğrudan kalbe gitmesini sağlayan normal bir yapı olup fonksiyonel olarak kapanması doğumdan sonra gerçekleşir PDV bu normal fizyolojinin gerçekleşmemesinden kaynaklanır, diğer İKPSŞ' lerin kökeni belirsiz olmasına karşın İKPSŞ' lerin çoğu sol bölümlüdür. (4) Klinik belirtileri gösteren kedilerin çoğu 6 aylıktan küçük ve 6 haftalık yaşa kadar küçük olabilir ayrıca bu yaştaki bazı kediler bu durumu iyi bir şekilde tolere ederek yaşlanana kadar herhangi bir klinik belirti göstermeyebilir, yapılan çalışmalar KPSS tedavisi gören kedilerin yaşlarının 4 ay ile 10 yıl arasında değiştiğini bildirmişlerdir bu nedenle kedinin yaşına göre KPSS' yi diğer hastalıklardan elemek doğru değildir, cinsiyet olarak erkek kediler dişi kedilere göre daha fazla etkilenir, ırk olarak yapılan çalışmalarda kedilerin çoğu Domestic shorthairs olmasına karşın Persian, Himalaya, Siyam da dahil olmak üzere bir dizi ırkın KPSS' ye yatkın olduğu bildirilmiştir. (3,4) Köpeklerde EPSS' ler ilk olarak şant yaptıkları damarlara göre portocaval ve portoazygos olmak üzere iki alt tipte sınıflandırılmıştır, bilgisayarlı tomografik anjiyografi görüntüleri üçüncü bir şant tipinin yani phrenik venin kaudal vena kavaya girmeden şantlaşması olarak açığa çıkmıştır. (5) Şantlar ve şant orijini ile ilişkili damarların anatomik

tanımları birleştğinde splenocaval, splenoazygos, splenophrenic, sağ gastrik kaval, kaudal şant halkası olan sağ gastrik kaval ve sağ gastrik kaudal şant halkası olan azygos olmak üzere altı genel şant tipi tanımlanmıştır. (9) Yapılmış önceki çalışmalarda belirtilen portoazygos tipi portoazygos veya phrenic vein eklemelerini içerir. (10) Köpeklerde İHPSS başlıca büyük boy safkan köpeklerde görülür ırksal olarak dağılım ilk olarak İrlanda Wolfhounds' ta tanımlanmıştır ve bu durum genetik bir soruna işaret eder. (5) Köpeklerde sol, merkezi ve sağ bölümlü İHPSS arasında farklar bildirilmiştir, ancak İHPSS' nin büyük çoğunluğu, köpeğin normal embriyolojisi ile uyumlu, PDV olarak sınıflandırılan sol bölümlü şantlar oluşturur. (5) EKPSŞ küçük ırk ve orta boyuttaki köpek ırklarında yaygın olarak teşhis edilirken İKPSŞ yaygın olarak büyük ırk köpeklerde teşhis edilir, veteriner literatüründe KPSŞ için güçlü cins ilişkileri bildirilmiş olup aynı zamanda coğrafi bir varyasyonda vardır intrahepatik şantlar Irish wolfhounds, Deerhounds, Australian cattle dog, Golden retriever, Labrador retriever, Old English sheepdogs ırkı köpeklerde genetik olarak hastalığa yatkın olup Irish wolfhounds ırkı köpeklerde PSS' nin en yaygın formu sol bölüm intrahepatik (ductus venosus) şant rapor edilmiştir, Golden ve Labrador Retriever ve Avustralya cattle dog ırkı köpeklerde genellikle merkezi bölüm intrahepatik şant rapor edilmiştir, ekstrahepatik şant ise Cairn terrier, Yorkshire terrier, Maltese terrier, Jack Russell terrier, Dachshunds, Havanese, Dandy dinmont, Miniature schnauzer, West Highland white terrier, Shih tzu ve Pug ırkı köpeklerde genetik olarak hastalığa yatkındır. (2,3,11) Köpeklerde hepatik mikrovasküler displazi (HMD) ile PSS benzer klinik bulgulara sahip olmasına rağmen HMD daha az şiddetli ve uzun ayrıca prognozu genellikle daha iyidir. (3)

4. Patofizyoloji

Karaciğer, sağlıklı bir hayvanda portal ven yoluyla karaciğere taşınan, gastrointestinal sistemden emilen toksik veya zararlı maddelerin metabolizması başta olmak üzere birçok önemli fonksiyonu vardır. (4) KPSŞ' li hayvanların kanı bu atık maddeleri şant damarı boyunca taşımaya bunun sonucunda sistemik dolaşıma yüksek konsantrasyonlarda bu atık ürünlerin (amonyak) geçmesine neden olur, normalde amonyak gastrointestinal florada üretilir karaciğerde üre ve glutamine dönüştürülür ancak bu şant hiperamonyeminin ensefalopatinin esas nedeni olmasını sağlamıştır ayrıca dolaşımdaki amino asitlerdeki değişikliklerin de ensefalopatinin nedeni olduğu belirtilmiştir, beyin omurilik sıvısında artan fenilalanin, tirozin ve triptofan konsantrasyonları potansiyel olarak nörotransmitterlerin ve inhibitör

nörotransmitterlerinin aktivitelerini zayıflatarak çeşitli değişikliklere neden olduğu artan γ -aminobütirik asit (GABA) reseptör aktivasyonu ile GABA'nın veya benzodiazepin benzeri bir maddenin gastrointestinal sistemden artan emiliminden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. (2,4) Ek olarak karaciğerin normal büyüme ve gelişmesine devam edebilmesi için bağırsak ve pankreastan elde edilen faktörlere ve kan akışına ihtiyacı vardır KPSS' li hayvanlarda portal ven yoluyla azalan kan akışı karaciğerin normal şekilde gelişmesini sağlamaz bunun sonucunda küçük, gelişmemiş karaciğer ve fonksiyonel karaciğer yetmezliği şekillenir. (4) PSS' li hayvanlarda ayrıca gastrointestinal ve idrar yolu belirtileri de yaygındır, gastrointestinal belirtiler maldigesyon veya malabsorpsiyon veya hepatik disfonksiyonun bir sonucu olabilir sindirim sistemindeki problemler öncelikle safra üretiminin azalmasıyla ilişkilidir, ayrıca kusma HE' den bulantıya sekonder olarak şekillenebilir üriner sistem belirtileri esas olarak artan kan amonyak konsantrasyonları sonucu gelişen amonyum biürat kristallerinin oluşumu ile ilişkilidir ek olarak PSS' li köpeklerde polidipsi de rapor edilmiştir. (2) Karaciğer albuminin tek kaynağı olduğu, glikoz homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynadığı için karaciğer disfonksiyonu hipoalbuminemi ve hipoglisemiye neden olur. (7) Karaciğer, prokoagülasyon, antikoagülasyon ve fibrinolizi düzenleyen faktörlerin çoğunu ürettiği ve temizlediği için pıhtılaşmada önemli bir role sahiptir. KPSS' li köpeklerde hem koagülasyon hem de trombotik eğilimleri belgeleyen pıhtılaşma durumunu inceleyen birçok çalışma vardır, ancak spontan kanama veya tromboz çok nadirdir. (7)

5. Klinik Bulgular

Patofizyolojide belirtildiği gibi klinik belirtilerin çoğu merkezi sinir sistem, gastrointestinal sistem ve/veya üriner sistem ile ilişkilidir. (2) KPSS'ler geri dönüşümsüz klinik belirtilere yol açan karaciğer atrofisine ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur. (5) Yetişkin kedi ve köpeklerde vakalar bildirilmiş olmasına rağmen PSS' nin klinik belirtileri genellikle hem köpeklerde hem de kedilerde bir yaşına kadar ortaya çıkar. (3) KPSS' ile ilişkili klinik belirtiler değişken ve spesifik olmayabilir klinik belirtiler artıp ve azalır, aralıklı olabilir ayrıca bazı kediler normal görünebilirken geriatric kedilerde hematolojide görülen anormalliklere göre tespit edilebilir. (4) Spesifik olmayan belirtiler letarji, depresyon, gelişim geriliği ve vücut sıcaklığında artışları içerir. (2) Karaciğer yetmezliğine bağlı gelişen merkezi sinir sistem belirtileri HE ve/veya hipoglisemiden kaynaklanır ataksi, davranış değişiklikleri, tepkisizlik, gezinme, dönme, körlük, nöbetler ve komayı içerir bununla birlikte, kedilerin

büyük çoğunluğunda (%93-100) nöbetler, ataksi, merkezi körlük, davranış değişiklikleri, saldırganlık, uyuşukluk, halüsinasyon görme, kafayı bir yere dayama ve titreme gibi bir dereceye kadar nörolojik anormallikler görülür bu nörolojik belirtiler tipik olarak aralıktır ve beslemeyi takiben kötüleşebilir amonyak, aromatik amino asitler, absorbe edilen bakteriler ve endotoksinler hepatik metabolizmaya uğramadığından etkilenen kedi ve köpeklerin beyinleri HE' ye neden olan toksinlere ve metabolitlere maruz kalması sonucunda nörolojik belirtiler şekillenir ve porsensefalik bir lokalizasyonu yansıtır. (2,4,7) Gastrointestinal belirtiler kusma, diyare, anoreksi, kilo kaybı, melena, polifaji, pika, konstipasyonu kapsar ayrıca kedilerin %67-84' ünde bildirilen ptyalizm yaygın bir bulgudur ve PSS' in şüphesini arttırmalıdır. (1,2,7) Hipergastrinemi ve artan gastrik asit üretimi hepatik gastrin klerensinin azalması ve/veya artan serum safra asitleri konsantrasyonları tarafından artan gastrin salımının stimüle edilmesi, anormal kan akışı, hipoprostaglandinemi, zayıf mukozal bütünlük nedeniyle meydana gelir gastrointestinal kanamanın olası mekanizması anormal mukus üretimi olduğu öne sürülmüştür. (7) Üriner sistemi ile ilgili klinik belirtiler arasında poliüri, stranguri, hematüri, proteinüri, pollaküri, disüri, üretral obstrüksiyon ve ürolitiazis yer alır, PSS' li hayvanlar polidipsik ve poliürik olabilir. (2,4,7) Poliüri ve polidipsinin nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır ancak sınırlı kan üre nitrojen üretimine sekonder azalmış renal medüller gradient, psikojenik polidipsi, portal ven ozmoreseptörlerinin değişmiş fonksiyonu ve susama merkezlerinin uyarılması olası nedenleri olabilir, poliüri ve polidipsi genellikle şant ligasyonundan sonra düzelir. (1) PSS' li hayvanlar ürolitiazise neden olan amonyum biürat kristali oluşumuna yatkınlardır amonyum biürat kristallerinin veya ürolitlerin tanımlanması, önemli karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösterir özellikle genç kedilerde idrar kristallerinin, taşların veya tıkanıklığın varlığı durumlarında PSS' yi diğer hastalıklardan ayırt etmek önemlidir. (1,2,7) Portal hipertansiyon KPSS' de gözükmez ayrıca gastrointestinal kanama, hepatik yetmezlik veya şiddetli protein kısıtlaması bağlı hipoalbüminemi olmadığı sürece asites gelişmez. (7) Kedilerin büyük çoğunluğu düşük bir vücut kondisyon skoru ile küçük olabilir ancak normal bir vücut yapısına sahip olması KPSS' yi dışlamaz ayrıca kedilerin %13-64' ünün bakır renkli irisleri olduğu bildirilmiştir bunun nedeni belirsizdir KPSS' li erkek kedilerde ise yüksek oranda kriptorşidizm de bildirilmiştir ayrıca etkilenen kedilerin %13' ünde kalp üfürümlerine sahip olduğu belirtilmiştir. (2,4,7) Diğer klinik belirtiler arasında aralıklı ateş, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve anestezi ajanlarının intoleransı yer alır. (1) Portoazygous veya portophrenic EKPSŞ daha az şiddette klinik belirtilerle ilişkilendirilebilir ve köpeklerin yaşamında daha sonra teşhis edilebilir bunun nedeni muhtemelen

solunum sırasında EKPSŞ' nin diyafram tarafından kısmi kompresyonu ve yemekten sonra mide şişkinliğidir. (7)

6. Tanı

6. 1. Hematoloji ve Biyokimyasal Profil

Rutin hematoloji ve biyokimya, KPSS şüphesi olan kedilerin araştırılmasında, özellikle diğer ayırıcı hastalıklardan ekarte edilmesi için faydalıdır bununla birlikte, biyokimyasal ve hematolojik değişiklikler tipik olarak değişken ve spesifik değildir ayrıca dikkat çekici olmayabilir normal hematoloji ve biyokimya bulguları KPSS varlığını elimine etmez. (4) Hematolojik değişiklikler hafif rejeneratif olmayan, mikrositik, normokromik anemi ve eritrositlerdeki değişiklikleri içerebilir, mikrositik aneminin nedeni bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalar demir eksikliğinden ziyade demir taşıma mekanizmalarındaki hatadan kaynaklandığını öne sürülmektedir kedilerin yaklaşık %27-54' ünde mikrositoz vardır köpeklerin aksine buna sadece küçük bir oranda (yaklaşık %0-15) anemi eşlik eder lenfopeni, lenfositoz, lökositöz spesifik olmayan bulgulardır. (2,4,7) Lökositöz, muhtemelen bakterilerin ve/veya endotoksinlerin portal sistemden yetersiz uzaklaştırılması nedeniyle, bakteriyemi ve/veya endotoksemiye yol açan değişken şekillerde mevcuttur ve bu durum zayıf bir prognozla ilişkilendirilmiştir. (7) Serum biyokimya profilinde görülen değişiklikler azalmış hepatik sentezden kaynaklı olup kan üre nitrojeninde azalma, hipoalbuminemi, hipoglisemi, total protein miktarında azalma ve hipokolesterolemi içerebilir. (2,6) Görülen en yaygın anormallik düşük üredir ve KPSS' li kedilerin % 61-100' ünde görülür karaciğer fonksiyonunun %70' inden fazlası kaybedilirse, amonyak metabolizması etkilenir dolayısıyla üre seviyeleri düşer sıvısal sağaltım, poliüri/polidipsi veya kısıtlı protein diyetleri düşük üre seviyelerine katkıda bulunabilir. (4) KPSS' li köpeklerde albumin ve total protein azalması sıklıkla belirtilmesine rağmen, bu durum kedilerde daha az görülür ve kedi vakalarının %0-74' ünde hipoalbuminemi bildirilmiştir albumin ve globülinlerin çoğu karaciğerde sentezlendiği için bu proteinlerin azalması muhtemelen hepatik yetmezlikle ilişkilidir. (4) KPSS' li kedilerde hipoglisemi nadiren görülür bununla birlikte, şiddetli hipoglisemi HE ile karıştırılabilecek nörolojik belirtilere neden olabileceğinden glikoz konsantrasyonlarının değerlendirilmesi son derece önemlidir. (4) ALT, AST ve ALP seviyelerinde hafif artış da tespit edilebilir bunun hipoksik hücresel hasara bağlı azalmış hepatik perfüzyondan kaynaklandığı öne sürülmektedir ayrıca ALP' nin genç kedilerdeki artışı bu enzimin izoenzim olmasından kaynaklanır. (2,4,7) Artan glomerüler filtrasyon hızının bir sonucu olarak düşük serum

kreatinin ve üre konsantrasyonu oluşabilir. (7) Raporlar KPSS' li köpeklerde pıhtılaşma anormalliklerini belgelemişlerdir kedilerde ise bu durumu inceleyen bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen perioperatif kanama yaygın bir sorun olarak bildirilmemiştir. (4) Ayrıca Tzounos ve ark. KPSS' li kedilerde pıhtılaşma parametreleri üzerinde yaptıkları çalışmada protrombin zamanı (PT) ve aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) parametrelerinin arttığını (sırasıyla %87,5 ve %68,8) tespit etmiş olup kedilerin hiçbirinde spontan kanama veya kanamayla ilişkili cerrahi sonrası komplikasyona rastlanılmadığını bildirmişlerdir. (12) Uzamış PT ve aPTT, düşük trombosit sayısı ve prokoagülan faktörlerin (II, V, VII ve IX) eksiklikleri bulunmuştur; bu durum KPSS' li köpeklerin hipokoagülabileiteye sahip olabileceğini düşündürmektedir bununla birlikte azalan antitrombin ve protein C (PC) aktiviteleri ve artan faktör VIII aktivitesi ve von Willebrand faktör konsantrasyonu, KPSS' li köpeklerin hiperkoagülasyona sahip olabileceğini düşündürmektedir. (7) Ayrıca yakın zamanda yapılmış bir tromboelastografi analizi çalışması KPSS' li köpeklerin hiperkoagülasyon eğiliminde olduğunu göstermiş olup köpeklerde kanama veya tromboz belirtisine rastlanılmamıştır ilginç bir şekilde hiperkoagülasyon (yüksek G değerleri) varlığının HE ile ilişkili olma olasılığı 40 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ancak bildirilen pıhtılaşma bozukluklarına rağmen portal ven trombozu ve spontan kanama çok nadirdir. (7) PC aktivite seviyeleri, çeşitli karaciğer hastalıklarında hepatik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir köpeklerde PC, KPSS' yi portal ven hipoplazisinden (mikrovasküler displazi olarak da bilinir) ayırt etmeye yardımcı olabilir KPSS' li köpekler, portal ven hipoplazili köpeklerden daha düşük PC aktivitelerine sahiptir ayrıca cerrahi olarak tedavi edilen KPSS' li köpeklerin PC aktivitesi seviyelerinde ameliyat sonrası iyileşme göstermiştir bu bakımdan PC aktivite seviyeleri, KPSS' nin cerrahi sağaltımından sonra köpeklerin prognozunu belirleyen diğer kan testlerine ek olarak yararlı bir belirteç olabilir bununla birlikte azalan PC aktivitesi hepatik yetmezlik, sepsis ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda rapor edilmiştir öte yandan C-reaktif protein konsantrasyonlarında hepatik ensefalopatili KPSS' li köpekler ile hepatik ensefalopati belirtisi göstermeyen ve hepatik ensefalopatili olmayan köpekler arasında önemli bir fark tespit edilmiştir. (6,7)

6. 2. İdrar Bulguları

İdrar tahlisinde izostenüri, hipostenüri veya hiperstenüri görülebilir, etkilenen kedilerin hiperstenüri olma olasılığı daha fazladır. (1,2) Sağlıklı hayvanlarda pürin metabolizmasının bir yan ürünü olan ürik asit karaciğerde

metabolize edilir, KPSS' li kedilerde karaciğerin ürik asidi metabolize etme yeteneği azalır serum amonyak ve ürik asitte artışa neden olur ve idrarla atılır ürik asit nispeten çözünmez olduğu için amonyum biürat kristalleri oluşur amonyum biürat kristallerinin varlığı KPSS şüphesini artırır köpeklerin %26-57' sinde ve kedilerin %16-42' sinde idrar sedimentinin incelenmesi sonucunda amonyum biürat kristalleri tespit edilmiştir. (1,2,4) Düşük idrar özgül ağırlığı hepatik parankimde üre sentezinin azalması veya HE ile ilişkili psikojenik polidipsiye bağlı olarak zayıf medüller konsantrasyon gradyanının sonucudur. (7)

6. 3. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Plazma amonyak ölçümü KPSS dahil karaciğer yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılan karaciğer fonksiyon testidir. (7) Amonyakın konsantrasyonunun KPSS tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %86 olarak bildirilmiştir, bununla birlikte, amonyak konsantrasyonu bazen normal olabilir bu nedenle normal bir sonuç KPSS tanısını dışlamamalıdır kan yoluyla karaciğere ulaşan amonyak öncelikle üreye dönüştürülür karaciğer yetmezliği, amonyağın üreye dönüştürülmesinde yetersizliğe ardından kan amonyak konsantrasyonlarının yükselmesine neden olur amonyak konsantrasyonları karaciğer fonksiyonunun çok kaba bir tahminini yansıtır amonyak konsantrasyonları çok değişkendir bu nedenle numuneler dondurulmalı ve çok hızlı bir şekilde analiz edilmelidir. (2,4,7) Hatalı artan plazma amonyak konsantrasyonları hepatik veya üre döngüsü enzim yetersizliğinden kaynaklanır. (7) Amonyak ölçümü amacıyla yemekten 6 saat sonra plazma amonyak konsantrasyonları ve oral veya kolonik amonyak tolerans testleri kullanılmaktadır yakın tarihli yapılan çalışmada rektal amonyak tolerans testinde, KPSS tanısı için %100 duyarlılık ve negatif prediktif değeri tespit edilmiştir ancak HE' nin şiddetlenmesine neden olduğu için nadiren yapılır ayrıca geçici hiperamonemisi olan genç İrlandalı Wolffoundlarda üre döngüsündeki enzim eksikliği nedeniyle KPSS geçersiz olarak belgelenmiştir. (7) Aç hayvanlarda bazal amonyak seviyesi testi neredeyse %100 duyarlıdır ve amonyak tolerans testi nadiren gereklidir. (6) Safra asidi stimülasyon testi, hepatobilyer hastalıkların teşhis edilmesinde karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için mevcut olan en doğru testtir, KPSS ile diğer karaciğer hastalıklarının formlarını ayırt edememesine rağmen KPSS için bu test çok güvenilirdir bu yüzden KPSS' li kedilerde tek başına safra asidi stimülasyon testi en iyi duyarlılığı, özgüllüğü ve öngörülen değerleri verdiği gösterilmiştir. (2,4) Ayrıca safra asidi stimülasyon testi amonyak testine göre daha uygun maliyetlidir. (1) Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir,

karaciğer yetmezliğinde safra asitlerinin üretimi için geniş bir rezerv kapasitesi vardır, safra asitleri bir amino aside (taurin veya glisin) konjuge edilir ve safra kesesinde depolanır, belli bir süre sağlıklı kedilerin açlığından sonra kan serumlarında safra asitleri düşüktür ancak açlık sırasında spontan safra kesesi kasılmaları, açlık safra asidi konsantrasyonunun artmasına neden olabilir safra kesesinin kasılmasını ve safra asitlerinin duodenuma dökülmesini sağlayan kolesistokinin hormonu yiyeceklerin tüketilmesinden sonra salınır böylece safra asitlerinin konsantrasyonları yükselir. (1,2,4) Safranın çoğu ileumda aktif taşıma ile geri emilmesine rağmen safranın küçük bir miktarı bağırsak boyunca pasif olarak emilir, safra enterohepatik dolaşım ile son derece iyi korunur dışkıda %5' ten daha az kaybı şekillenir, serum safra asidi konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için özel bir numune işlemine gerek yoktur kan örneklerinin hem 12 saatlik açlıktan sonra hem de yemekten 2 saat sonra alınması önerilmiştir. (2,4) Sağlıklı bir karaciğer bağırsaklardan emildikten sonra safrayı çok hızlı bir şekilde bünyesine katar bu nedenle sağlıklı bir hayvanda serum safra asitlerinde küçük ve geçici artışlar görülür ancak, KPSS' li veya çoklu sonradan şekillenen şanti olan hayvanlarda, bağırsaktan emilen safra asitleri, portal ven yoluyla karaciğere gelmeden sistemik dolaşıma katılır böylece uzun süreli artmış serum safra asidi konsantrasyonları üretilir aynı zamanda diğer hepatik vasküler anomalilerden veya intra veya ekstra hepatik kolestazla ilişkili hastalıklarda da serum safra asidi konsantrasyonu artmaktadır. (4,7) Sağlıklı karaciğer fonksiyonuna sahip hayvanlarda safra asidi konsantrasyonları açken düşüktür (2,3–3,1 $\mu\text{mol/L}$) ve beslenmeden sonra yalnızca orta düzeyde artar (5,3–9,9 $\mu\text{mol/L}$), ancak referans aralıkları laboratuvarlar arasında değişir. (2) Köpeklerde ve kedilerde yemek sonrası artan safra asidi konsantrasyonlarının KPSS' nin saptanmasında %100' e kadar hassas olduğu bildirilmesine rağmen, sağlıklı Maltese ırkı köpeklerde anormal derecede yüksek konsantrasyonların belirtildiğine dikkat edilmelidir bu nedenle, amonyak tolerans testi, bu ırk köpeklerde hepatik fonksiyon için daha güvenilir bir testtir. (2,7) Yemek öncesi ve yemek sonrası safra asitlerinin duyarlılığı sırasıyla %58-100 ve %100 olarak bildirilmiş olup, açlık safra asitleri için özgüllük %84 olarak belirtilmiştir. (4)

6. 4. Görüntüleme

6. 4. 1. Abdominal Radyografi

Radyografiler köpeklerin hepatik damar bozuklukları hakkında sınırlı bilgi sağlar. (7) KPSS' nin olası bulguları arasında mikrohepatica, bilateral renomegali, üriner sistem taşları ve serosal detay kaybı yer alır. (7,13). Mikrohepatica KPSS' li köpeklerde yaygın olarak gözükürken kedilerde bu belirti daha az tutarlıdır.

(13) Amonyum biürat taşı fazla miktarda magnezyum ve fosfat içermedikçe genellikle gözükmez. (7,13)

6. 4. 2. İntraoperatif Mezenterik Portografi

Tarihsel olarak intraoperatif mezenterik portografi KPSS' yi teşhis etmek için sıklıkla uygulanmıştır, bu teşhis yöntemi oldukça invaziv olmasına rağmen kesin tanıya olanak sağlar ve oldukça kısa bir prosedürdür. (1,4,6) Umbilikus bölgesinde ventral orta hat boyunca küçük bir insizyon oluşturulur ve bir jejunum halkası nazikçe dışarı çıkarılır, mezenterik vene intravenöz kateter (20-24 gauge) yerleştirilir ve 4/0 ipek iplik ile sabitlenir, kateterden portal sisteme iyotlu bir kontrast madde enjekte edilir. (1) Jejunal vene 5-15 ml radyografik kontrast enjeksiyonundan iki ila dört saniye sonra ve sonraki 6-10 saniye içinde dört ila altı röntgen görüntüsü çekilmelidir. (3) Dorsoventral ve lateral pozisyonda röntgen çekilir, köpeklerde yapılan yeni bir çalışmada, yalnızca tek bir radyografik görüntü alındığında, sol lateral pozisyonun en uygun görüntüleme pozisyonu olduğu bulunmuştur. (1) Normal bir portogram karaciğer boyunca vasküler dallanmayı gösterir PSS portogramında portal vende kontrast madde görülür ve bu kontrast karaciğere ulaşmadan kaudal vena kavaya (portokaval şant) veya azigöz vena (portoazygöz şant) girer. (1) Hepatik alan içinde kontrast madde yok denecek kadar azdır ve portal sistemden çıkan kıvrımlı bir damar genellikle şantı temsil eder. (1) İnspirasyon sonunda şantın kaudal kenarı on ikinci interkostal aralığın kranialine yer değiştirdiğinde, PSS intrahepatik olarak kabul edilebilir, ekspirasyon sonunda şant damarının bir kısmı on üçüncü kaburga seviyesinde veya kaudalinde olduğunda ise PSS ekstrahepatiktir. (3) Bazı intrahepatik şantlar kısmi hepatik doluma sahiptir, çoklu ekstrahepatik şantlar genellikle köpek ve kedilerde böbreklerin yakınında, kaudal vena kavaya bağlantıları ile birlikte görülür. (1) Tüm karaciğer lobları normal vasküler patensi gösterdiğinde ve kaudal vena kava veya azigöz vende erken kontrast dolumu olmadığında, makroskopik PSS ekarte edilebilir. (1) HMD' li köpeklerde, uygulanan tek enjeksiyonlu operatif mezenterik portografi nadiren hastalığın karakteristik vasküler değişimini gösterir. (3) HMD' li durumunda, özellikle uygulanan enjeksiyondan 4 ve 6 saniye sonra, bir veya daha fazla karaciğer lobundaki daha küçük portal kollarda azalmış detayı tanımlanabildiğinde, çoklu pozlama portogramları endike hale gelir. (3) Şant damarının kapanmasından sonra intrahepatik portal vasküler opasifikasyon derecesi, ensefalopatisi olmayan köpeklerde ve postoperatif klinik düzelmesi olan köpeklerde daha yüksektir, portovenografinin diğer bir faydası da portal venöz basınçları ölçebilme olanağıdır portal basınçlarının ölçümü cerrahın operasyon

kararı vermesinde yardımcı olabilir. (6). İntraoperatif mezenterik portografi şart morfolojisi hakkında, intrahepatik vaskülatürün değerlendirilmesine tek bir prosedür kapsamında bilgi verir. (4) Mezenterik portografinin dezavantajları arasında maliyet, hastanın pozisyonuna göre görüntülerin yorumlanmasındaki zorluk ve cerrah ile personelin radyasyona maruz kalması yer almaktadır en büyük dezavantajı ise teşhis yönteminin invaziv olmasıdır intraoperatif floroskopi gerektirir floroskopi sınırlı bulunur ve maliyeti arttırır. (4,6) Ayrıca hastalar postoperatif komplikasyon geliştirme riski taşırlar. (13) Özellikle hastalara KPSS tanıı konulmamışsa ve aynı zamanda tedavi edilmemişse laparotomi ve genel anestezi ile ilişkili riskler hasta sahipleri tarafından kabul edilebilir olmayabilir bu tanı yöntemi laparotomi sırasında eş zamanlı olarak uygulanan tedavi ile birlikte kullanılabilse de cerrah laparotomi yapmadan önce hastalığı teşhis etmek için daha az invaziv yöntemleri (abdominal ultrasonografi, sintigrafi, MRI anjiyografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi) ameliyattan önce uygulanabilir. (6)

6. 4. 3. Ultrason

Abdominal ultrasonografi, KPSS tanıı koymak için yaygın olarak kullanılan noninvaziv, ilgili karaciğer, vasküler ve idrar yolu anormalliklerini görüntüleme yöntemidir. (1,6) Dezavantajı ise, kedi veya küçük köpeklerde başarılı bir şekilde KPSS tanıını teşhis etmek için gereken teknik beceridir. (1,7) KPSS' nin tanıında ultrasonografinin duyarlılığı %80 ila %95 arasında değişirken özgülüğü ise %67 ila %100 arasında değişmektedir. (6) Abdominal ultrasonografi ile KPSS tanıı koyarken operatör deneyimi önemlidir; operatör deneyimi arttıkça yanlış negatif sonuçlarda belirgin bir azalma bildirilmiştir. (1,6) En sık rastlanılan bulgular mikrohepatika, azalmış hepatik ve portal ven dalı görünürlüğü, anormal bir damar varlığı veya genişlemiş böbrekler ve EKPSŞ' li köpeklerde portal ven/aort oranının azalmasıdır. (7) Doppler ultrasonografi, vena kavadaki türbülans alanlarını tanımlayarak şantların bulunmasına yardımcı olur şantın onunla nerede birleştiğini gösterir . (1,3,7) Doppler ultrasonografinin duyarlılığı %95 ve özgülüğü %98 olarak bildirilmiştir. (6) Dorsal olarak seyreden şüpheli şant damarları portoazygöz şantlar olarak kabul edilir KPSS tanımlaması için ultrasonografinin negatif prediktif değerinin %33 olduğu bildirilmiştir dolayısıyla, ultrason muayenesiyle teşhis edilemeyen KPSS varlığını ekarte ettirmez. (1,4) Çoğu İHPSS' yi analiz etmek için sağ veya sol dorsal interkostal yaklaşım kullanılırken EHPSS genellikle en iyi oblik sağ dorsal interkostal pencereden görüntüleneceği belirtilmiş; ventralden dorsale aynı düzlemde portal ven, kaudal vena kava ve aortun kesitlerinin görülebileceği bildirilmiştir. (3) Son

zamanlarda, köpeklerde KPSS' nin ultrasonografik teşhisine yardımcı olmak için çalkalanmış salin ve heparinize kanın trans-splenik enjeksiyonunun kullanımı değerlendirilmiştir. (6) Mikro kabarcıklar portal sistem boyunca ultrasonografik olarak takip edilir. Mikro kabarcıklar normal köpeklerde karaciğerin sinüzoidal bariyerini geçemez; bu nedenle, mikro kabarcıkların sistemik dolaşımdaki varlığı KPSS tanısı için kullanılan kriterdir. Dalak ultrason ile tanımlanır ve bir uzatma tüpüne bağlı bir iğne dalak parankimine sokulur. Ultrason, mikro kabarcıkları portal sistem boyunca takip edecek şekilde yeniden konumlandırılır. Dalağa 1 mL heparinize kan ile karıştırılmış çalkalanmış salin enjekte edilir. Salin karışımı yaklaşık 3 saniye boyunca bolus olarak uygulanır. Bu teknikle intrahepatik ve ekstrahepatik KPSS arasında ayırım yapabileceği bildirilmiş ayrıca portoazygos ve protokaval şantlar arasında da ayırım yapılabilmektedir ve köpekleri postoperatif olarak gözlemlemek için yararlıdır. (6)

6. 4. 4. Sintigrafi

Nükleer portogram, rektum veya kolon lümenine ^{99m}Tc sodyum perteknetat enjekte edilerek gerçekleştirilir. (3,6) Bir gama kamera, ^{99m}Tc ' nin seyrini kaydeder ve hareketsiz görüntüler yakalanır. (1) Trans-splenik portal sintigrafi, şant sayısı ve yeri hakkında bilgi sağlayabilir, per-rektal sintigrafiden daha az radyonüklid gerektirir, böylece güvenliği artırır ve daha erken operatif müdahaleye imkan tanır. (6) Her iki yöntem de şant damarından akan ve karaciğeri bypass eden kan miktarını temsil eden şant fraksiyonunun hesaplanmasını sağlar. (6) PSS' li kedilerde, karaciğer aydınlanma göstermezken, kalp önemli ölçüde aydınlanma gösteren ilk organdır bilgisayar yazılımları, şant fraksiyonunu, karaciğer çevresinde portal kan şant yüzdesini hesaplayabilir şant fraksiyonunun hesaplanması, uygulanan cerrahi sonrası PSS hastalarının ilerlemesinin izlenmesinde özellikle yararlıdır. %15' in altındaki şant fraksiyonları normal kabul edilir ancak hesaplanan şant fraksiyonlarında operatörler arasında önemli farklılıklar olduğu unutulmamalıdır. (2) Hafif şant fraksiyonu %20-40 arasında, orta dereceli şant fraksiyonları %40-60 arasında şiddetli şant fraksiyonları ise %60' dan büyüktür. (14) Şant damarı karaciğer ilgili bölgesinin hesaplanmasına dahil edildiğinde veya şant fraksiyonu radyofarmasötüğün karaciğere veya kalbe ulaşmasından 16 saniyeden daha uzun bir süre sonra ayrıntılı olarak hesaplandığında şant fraksiyonu düşük tahmin edilebilir. (3) Sağlıklı köpeklerde yaklaşık %5' lik bir şant fraksiyonu korunurken, PSS' li köpeklerde ortalama şant fraksiyonu %84 iken PSS' li kedilerin ortalama %52 ile daha düşük bir şant fraksiyonuna sahip olduğu görülmektedir. (1,14) Şant fraksiyonu, cerrahi olarak kapatıldıktan sonra şant

damarından geçen kan akışındaki azalmayı değerlendirmek için kullanılır PSSŞ' nin cerrahi olarak kapatıldıktan sonra, köpeklerde şant fraksiyonu yedi gün sonra 78 ± 5.95 ' ten 21.87 ± 20.57 ' ye ve üç ila dokuz ay sonra 16.12 ± 11.97 ' ye düşmüştür kedilerde ise bu düşüş altı ila sekiz hafta sonra %52' den %13'e düşmüştür. (3) Per-rektal sintigrafi için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %88 ve %67 olarak bildirilmişken trans-splenik sintigrafi için sırasıyla %100 duyarlılık ve %100 özgüllük olarak bildirilmiştir. (6) Teknesyum perteknetat ile yapılan per rektum portal sintigrafisi, kedilerde KPSŞ' lerin teşhisinde iyi bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ancak İngiltere' de (ve diğer bazı ülkelerde) kullanımı, radyasyon güvenliği yönergeleri ve bulunabilirliği nedeniyle sınırlıdır. (4). Köpeklerde radyofarmasötik karaciğere ve kalbe ulaşması arasındaki zaman aralığı 2 saniyenin altında olduğunda anormal kabul edilmelidir ayrıca HMD' li köpekler normal şant fraksiyonları ile normal portal sintigrafisi gösterirler. (3,14) Sintigrafi intrahepatik şantları ekstrahepatik şantlardan ayırt edemez. (2,14). Sintigrafinin bir PSSŞ' yi saptamak için yüksek bir pozitif prediktif değeri olmasına rağmen, birkaç dezavantajı vardır. Sintigrafi, şantın yeri için spesifik değildir aynı hasta için aynı şant fraksiyonunu ölçmek için operatörler arası korelasyon zayıftır ayrıca sintigrafi ayrıca radyoizotopların siparişi ve kullanımı için özel lisans gerektirir ve görüntüleme ekipmanı pahalıdır. (1) Transkolonik portal sintigrafinin başlıca kısıtlamaları arasında radyoaktif materyalin manipülasyonu, maliyeti, şant fraksiyonunun az veya fazla tahmin edilmesi ve hepatik mikrovasküler köpeklerin normal köpeklerden ayırt edememesi yer almaktadır. (3) Trans-splenik portal sintigrafi daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe ve diğer avantajlara sahip olsa da bazı komplikasyonlar ortaya çıkarabilir. Radyonüklidin dalağa enjekte edilmesi dalak kanamasına yol açabilir aynı zamanda radyonüklidin dalağa enjeksiyonu küçük hayvanlarda zor olabilir enjeksiyon için genellikle ultrason kılavuzluğu kullanılır, ancak enjeksiyon yine de dalak parankiminin dışında gerçekleşebilir. (6,14) Ultrasonun yaygın olarak kullanılması ile birlikte sintigrafi, şantla ilgili sınırlı anatomik bilgi sağladığından operasyon öncesi cerrahi planlama için daha az kullanışlı hale gelir böylece daha az yaygın olarak kullanılır. (4) Bununla birlikte, karmaşık veya gizli vasküler anomalilerin tanısında değerli bir belirteç olabilir ayrıca, şantın devam edip etmediğini değerlendirmek için cerrahi olarak tedavi edilen kedilerin takibinde de önemli bir rolü vardır. (4) Enjekte edilen izotopun 14 ' ü, çözünmeden veya dokulara bağlanmadan kolon mukozası tarafından emilir 1.41 ± 0.57 dakikalık bir absorpsiyon yarı süresi ile portal ven sistemi yoluyla karaciğere gider. (3) Portosistemik bir şant varsa, radyoizotop karaciğeri atlar ve önce kalpte görünür. Ek olarak, bir dizi görüntü yakalandığında, karaciğeri baypas eden portal kan

yüzesinin bir tahminini veren bir şant fraksiyonu hesaplanabilir. (2) Normal koşullar altında, hepatik ilgili bölge 8-10 saniye sonra belirlenebilirken, kalp 8-12 saniye sonra görünür olmaya başlar. (3) Araştırmacılar küçük ırk köpekler, kediler ve köpek yavruları için uygun kalp-karaciğer aralığının 8 saniyeden az olmasını önermektedir. (1) Kedilerde karaciğerde ve kalpte radyoaktivitenin saptanması arasındaki ortalama süre 8 ila 14 s arasındadır, seri nükleer karelerin analizinden şant fraksiyonu hesaplanır ve bulunan değer karaciğeri atlayan bir şant damarından akan kan miktarını temsil eder. (3) Per rektum sintigrafi yapmak için hayvan sağ lateral yatırılır ardından lavman yapılır. Daha sonra köpeklerde 5 F' lik bir besleme tüpü yoluyla (kedilerde 3 F) 1 ml salin içinde seyreltilmiş 37-74 MBq/kg 99mTc sodyum perteknetat descending kolona enjekte edilir. Köpeklerde radyofarmasötik ajan 10-20 ml oda havası kullanılarak kolon lümenine itilir (kedide 2,5 ml). 64×64 veya 128×128 matris boyutu kullanılarak, 1 veya 2 saniyelik birkaç kare 2,5-3 dakika boyunca kaydedilir. Karaciğer ve kalp organı radyoaktivite eğrileri daha sonra zamana karşı çizilir ve sıfır zamanında (organın radyoaktivitesi arka planın iki katı olduğunda tanımlanır) şant fraksiyonu hesaplanır. (3)

6. 4. 5. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografi, insanlarda PSSŞ teşhisi için en iyi tanısal görüntüleme prosedürü olarak kabul edilmektedir. (6) Köpeklerde KPSSŞ teşhisinde BT anjiyografi kullanımı son zamanlarda yaygınlaşmaktadır. (6) KPSSŞ' li bir kedide BT anjiyografinin kullanımına ilişkin yalnızca bir rapor yayınlanmış olsa da, uygulanacak cerrahi öncesi şant morfolojisi ve intrahepatik vaskülatür gelişimi hakkında kesin tanı ve ayrıntılı bilgi sağlamak için giderek daha fazla kullanılması öngörülmektedir. (4,15) Köpeklerde hem hassas (%96) hem de spesifik (%89) olduğu bildirilmiştir. (6) KPSSŞ' lerin teşhisi için şant morfolojisi ve hepatik vaskülarizasyon hakkında oldukça detaylı 3 boyutlu görüntüler sağlar, noninvazivdir, hepatik gelişim/ kan akışı bakımından tedaviye yanıtı değerlendirmek için faydalıdır. (4,6) BT anjiyografi pahalı olması, hemen hemen her yerde bulunmaması, genel anestezi gerektirmesi ve şu anda bu tekniklerle ilgili deneyimlerin sınırlı olması aynı zamanda portal kan basıncını ölçememesi, metalik implantlar ve harekettten kaynaklanan artefaklar nedeniyle yanlış negatif ve pozitif sonuçları oluşturması bakımından dezavantajlara sahiptir. (4,14) BT anjiyografinin, abdominal ultrasonografiye kıyasla KPSSŞ' nin varlığını veya yokluğunu doğru bir şekilde tespit etme olasılığının 5,5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. (6,7) Özellikle KPSSŞ' den şüpheniildiğinde, ultrasonografi temin edilemediği, kompleks veya birden çok

KPSS' den şüphelenildiği durumlarda kesin bir teşhis koymak için her zaman bir BT anjiyografi kullanılması önerilmiştir. (7)

6. 4. 6. Manyetik Rezonans Anjiyografisi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), PSS' nin iyiden mükemmel yakın ayrıntıda 3 boyutlu kontrast madde kullanmadan damarların görüntülenmesini sağlar. (6,7,14) MRA, makrovasküler şantları olan köpekleri tanımlamak, İKPSS' yi EKPSS' den ayırmak ve tek PSS' nin anatomik konumunu değerlendirmek için kullanılabilir. (3,14) KPSS' nin tam anatomik lokalizasyonu MRA ile rahatlıkla belirlenebilir. (6) MRA' nın genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %100' dür; bu oranlar çoklu EKPSS vakalarında %63 ve %97' ye, tekli KPSS vakalarında ise %79 ve %100' e kadar değişmektedir. (3,14) MRA, hastaların %83' ünde intra veya ekstrahepatik PSS' nin doğru sınıflandırılmasına ve vakaların %57 ve %97' sinde şant damarının kökeninin ve girişinin belirlenmesine yardımcı olur. (3) MRA, KPSS tanısı için umut verici yeni bir tanı yöntemi olmasına rağmen, BT anjiyografi ile benzer ayrıntılı bilgiler sağlar, BT anjiyografi daha hızlı gerçekleştirilir ve genellikle MRA' dan daha ucuzdur. (6,7) Bununla birlikte, MRA' nın dezavantajları ekipmana gereksinim, zaman alıcı olması ve anesteziye ihtiyaç duyulmasıdır. (3,6)

7. Tedavi

KPSS' li hayvanlar için cerrahi ve medikal tedaviler mevcuttur. (6) Cerrahi tedavinin amacı, şanttan kan akışını engelleyerek portal kanı mevcut portal vaskülatüre yönlendirerek normal kan akışını geri getirmek klinik belirtilerin ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. (5,6,16) Medikal tedavi ise cerrahi girişimin mümkün olmadığı durumlarda veya cerrahi operasyon öncesinde hastanın stabilizasyonunu sağlayarak gastrointestinal sistemden emilen faktörlerin sistemik dolaşıma taşınmasını azaltmayı amaçlar. (6,16) Hem cerrahi hem de medikal yöntemler, KPSS' li köpeklerin tedavisinde rol oynar ve genellikle birlikte kullanılır. (6) Yapılan bir çalışmada, sadece medikal tedavi gören KPSS' li köpeklerin hayatta kalma olasılığının, cerrahi tedavi gören köpeklerin hayatta kalma olasılığından daha düşük olduğu bulunmuştur. (6,16) Kedilerde cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran herhangi bir çalışma olmamıştır. (4)

7. 1. Medikal Yönetim

KPSS tanısı konulduktan sonra genellikle medikal tedavi başlatılır. (6) PSS' li hastaların medikal yönetimi, hasta HE' nin klinik belirtilerini gösterdiğinde,

ameliyattan önce HE' nin belirtilerini hafifletmek, muhtemelen kan amonyak seviyelerini düşürmek ve daha stabil bir anestezi ve cerrahi adayı oluşturmak için, hastalığın kısa süreli yönetiminde veya vasküler anomalinin yeri veya türü nedeniyle cerrahi sağaltımın mümkün olmadığı durumlarda endikedir. (2,6,16) Medikal tedavi, gastrointestinal sistemden toksik ürünlerin sistemik emilimini azaltmayı ve HE' yi tetikleyen durumlardan kaçınmayı amaçlar. (2) KPSS' li birçok kedi tanı anında ciddi klinik belirtiler gösterir. Cerrahi tedaviye başlamadan önce en az 2 haftalık bir medikal tedavi süresi önerilmektedir. (16) KPSS' li kedilerin medikal tedavisi HE belirtilerini tedavi eder ancak altta yatan PSS' yi düzeltmez. (4,16) Medikal tedavi, antibiyotikler ve/veya laktuloz gibi sentetik bir disakkaritle birlikte diyet yönetimini, antikonvülzan ilaçlar ve intravenöz sıvı tedavisini içerir.

7. 1. 1. Diyet Tedavisi

Diyet yönetimi, PSS hasta yönetiminin temel dayanağıdır. (16) İdeal diyet kolonda bulunan bakterilere ulaşan kalıntıyı azaltmak için yüksek oranda sindirilebilir olmalıdır; yüksek düzeyde dallı zincirli amino asitler ve arginin ile düşük düzeyde aromatik amino asitler ve metiyonin içeren yüksek biyolojik değere sahip proteinleri içermeli; birincil kalori kaynağı olarak yüksek oranda karbonhidrat içermeli; fizyolojik düzeyde vitamin ve mineral içermeli ve oldukça lezzetli olmalıdır. (4,16) Protein modifikasyonu, diyet yönetiminin en önemli parçasıdır, ancak aynı zamanda potansiyel olarak en zorlu yönüdür. Azotlu atıkların üretimini azaltmak için düşük proteinli diyetler önerilir. (16) Amonyagin üreye metabolize edilmesinde arginin kullanıldığı için diyetle arginin kaynağı kediler için çok önemlidir ayrıca kediler, protein alımının azalması karşısında protein katabolizmasını düzenleme kapasitesinin düşük olması nedeniyle yüksek bir zorunlu protein oksidasyon oranına sahiptir. (4) Protein kısıtlaması, plazma albümin konsantrasyonları normal aralıkta tutulurken ensefalopatiye neden olan maddelerin (gastrointestinal sistemdeki protein bozunmasının bir sonucu olarak) üretimini en aza indirecek şekilde olmalı ayrıca ev yapımı diyetler de kullanılabilir. (2) Birçok hastada, kısıtlı diyet klinik belirtilerin şiddetinde ciddi bir azalmaya neden olur. (4) HE' ye yakalanan kedilerin birçoğu küçük ve zayıf olduğundan, aşırı protein kısıtlaması, hızlandırılmış protein oksidasyonu ve amonyak üretimi nedeniyle HE belirtilerini daha da kötüleştirebilir bu nedenle, diyetteki protein seviyeleri aşırı yüksek olmadan hayvanın ihtiyaçlarını karşılamalıdır. (16) Bu dengeyi her kedi özelinde tahmin etmek zordur kısıtlama seviyesi klinik belirtilere dayanarak tolere edilen en yüksek miktara titre edilmelidir. (4) Diyet köpekler için kuru madde bazında %18-22 protein, kediler

için kuru madde bazında %30-35 protein içermelidir. (16) Düşük proteinli bir diyetle soya proteini izolatu ile et bazlı protein kaynağının HE üzerindeki etkisi üzerine araştırmalar yapılmıştır. (17) Her iki diyetin de KPSS' li köpeklerde HE skorları üzerinde uzun vadeli olumlu bir etkisi olmuştur. İki diyet arasında HE skorlarında bir fark gözlenmemesine rağmen, soya proteini bazlı diyet plazma amonyak seviyelerini düşürmüş ve KPSS' li köpeklerde protrombin zamanını kontrol diyetine kıyasla azaltmıştır. Diyet, böylece HE riskini azaltır ve karaciğer fonksiyonunu destekler. Bu yönetim yaklaşımı, klinik belirtileri azaltmak için tamamen destekleyici tedavi sunduğundan, alta yatan hastalığı çözmez, devam eden klinik belirtilerin sıklığını azaltmaz ve cerrahi tedaviye kıyasla uzun vadede sağkalım süresini iyileştirdiği görülmektedir. (18) Renal klinik diyetlerinden ise kaçınılmalıdır çünkü şiddetli protein kısıtlaması cerrahi operasyon öncesinde veya tüm hastalar için uzun süreli yönetim olarak önerilmemektedir ancak şiddetli HE vakalarında diyetteki proteinin kısıtlaması gerekir teröpatik renal diyetler kısa süreli kullanılmalıdır ek olarak küçük miktarlarda sık besleme HE ile ilişkili klinik belirtilerin azalmasına yardımcı olur. (16) Cerrahi operasyon sonrası hastalar 2-3 ay içinde bakım diyetlerine dönmelidirler. (16) Büyüme döneminde olan hayvanların kalsiyum ve fosfor gibi ek besin gereksinimlerine ihtiyaç duyduğundan, diyetteki protein miktarı tek husus değildir. (4) KPSS' li kedi ve köpekler için uygun hepatik diyetler bulunmaktadır; ancak bu diyetlerin ideal olarak kalsiyum ve fosfor gereksinimlerini karşılamak için modifiye edilmesi gerekir. (4) Tipik olarak 6 aydan sonra, kalsiyum gereksinimlerini karşılamamanın göreceli önemi azalır ve ticari hepatik diyetler bu vakaların yönetimi için kabul edilebilir. (4) Kedi ve köpeklerin ağırlıkları, vücut ve kas kondisyon skorları ve serum albümin konsantrasyonları takip edilmesi tavsiye edilir. (16) PSS' li hayvanlarda genellikle mide mukozasında ülserasyon görülür bu gastrointestinal ülserasyonların önlenmesi gerekir. (1,2) Bu nedenle, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar kontrendikedir. (2) Ortaya çıkan gastrik ülserasyon yüksek proteinli bir öğüne eşdeğerdir; bu nedenle bazı klinisyenler rutin olarak mide koruyucuları (örn. 250-500 mg oral sukralfat) kullanır bu öneri gastrointestinal kanama şüphesi olan kedilere de uygulanabilir. (1) Tedavi öncesi dönemde hasta operasyona hazırlanır bu hazırlık aşaması preoperatif açlığı da içerir, ancak KPSS' li küçük hastalarda 12 saatlik bir açlık hipoglisemi potansiyeli nedeniyle tavsiye edilmez çünkü hipoglisemi ve buna bağlı nöroglikopeni ensefalopatik belirtilere neden olur kan glukoz konsantrasyonları izlenmeli ve öglisemik aralıkta tutulmalıdır. (2,6) Hipoglisemiyi önlemek için dekstroz içeren sıvılar endike hale gelebilir ek olarak, ameliyattan 4 ila 6 saat öncesine kadar az miktarda kolay sindirilebilir gıdalar verilebilir. (6)

7. 1. 2. *Laktuloz*

Metabolize edilemeyen bir disakkarit çözeltisi olan laktuloz, bir dizi mekanizma aracılığıyla bağırsak amonyak üretimini ve emilimini azaltmak ve kolonik fermantasyon tarafından üretilen toksik kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini en aza indirmek için kullanılır. (2,7) Kolonda enterik bakteriler (öncelikle Bacteroides türleri) tarafından laktik, asetik ve formik asitlere hidrolize edilir ve kolon < ını amonyak üreten bakterilerin çoğalmasını engelleyerek kolonik mikrobiyotayı değiştirir, ozmotik olarak fekal su kaybını artırır. (4,7) Kolonik içeriğin bu şekilde asitleşmesi amonyaktan (NH_3) daha fazla amonyum (NH_4^+) üretilmesine neden olur. (2,4) Amonyak mukoza boyunca serbestçe yayılabilirken, amonyum yayılamaz bu nedenle, asitleşme emilen amonyak miktarını azaltır. (4) Laktuloz ayrıca kolonik geçiş süresini azaltarak amonyak ve diğer toksinlerin üretimini ve emilimini azaltır. (1,4) Buna ek olarak, amonyağın bakteri proteinlerine katılması yoluyla fekal nitrojen içeriğini artırır. (4) Doz, köpekler için 0,5 ml/kg (günde iki ila üç kez) veya kediler için 1-2 ml'dir (günde iki ila üç kez) bazı hastalarda dozun kademeli olarak artırılması gerekir. (2) Bu doz, klinik belirtileri ortadan kaldırmak ve ishale neden olmadan bir ila iki yumuşak dışkı elde etmek için hem sıklık hem de hacim olarak değiştirilebilir ayrıca laktuloz, komada olan kedilere veya oral uygulamanın kontrendike olduğu durumlarda, iki ölçek ılık suya bir ölçek laktuloz oranı kullanılarak lavman şeklinde de uygulanabilir. (1) Yüksek dozlarda sık görülen yan etkiler ishal, kusma, anoreksi, gastrointestinal kanaldan potasyum ve su kaybı ile birlikte abdominal kramplardır. (16) Antibiyotiklerle birlikte kullanılır ve sinerjik olabilir. (4)

7. 1. 3. *Antibiyotikler*

Antibiyotikler, besinlerin sindirimi sırasında HE' ye karışan toksinlerin çoğunu üreten enterik florayı azaltmak için KPSS' lerin tedavisinde kullanılır. (4,16) Oral antibiyotikler, PSS hastalarının medikal tedavisinde, özellikle kolondaki bağırsak bakteri popülasyonlarını azaltmak veya değiştirmek için sürekli veya aralıklı olarak kullanılır. (1,2,16) İdeal olarak, bu antibiyotikler bağırsakta emilmemeli ve amonyak üreten bakterilere karşı etkili olmalıdır. (16) Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, neomisin ve metronidazol kedilerde HE tedavisinde kullanılmaktadır. (4,16) Amoksisilin (her 8 saatte bir 15-20 mg/kg ağızdan) ve amoksisilin/klavulanik asit (her 12 saatte bir 10-15 mg/kg ağızdan) dahil olmak üzere diğer antibiyotiklerin HE belirtilerini azaltmada veya ortadan kaldırmada etkilidir. (1) Amoksisilin gibi bir ilaç yan etki olmaksızın uzun süreli kullanılabilirken, metronidazol ensefalopatik

atakların akut alevlenmeleri için iyi bir seçimdir. (2) Neomisin ve metronidazol, HE' li hayvanlarda kullanım için en sık başvurulmuş antibiyotiklerdir. (1) Metronidazol kolondaki mikrobiyal popülasyonu kontrol etmede etkilidir; ancak sistemik olarak emilir ve aşırı dozdan veya hepatik metabolizmanın azalmasından kaynaklanan toksisite nörolojik belirtilere neden olabilir önerilen dozaj 8 saatte bir ağızdan 7,5 mg/kg veya 12 saatte bir ağızdan 10 mg/kg' dır. (1,16) Neomisin, renal toksisite ve ototoksik potansiyeli yüksek olan ancak oral uygulamadan sonra emilimi minimal olan bir aminoglikoziddir bu durum neomisine metronidazol karşısında avantaj sağlayabilir her 8 ila 12 saatte bir 20 mg/kg oranında oral olarak uygulanır. (1,16). Rifampisin yarı sentetik, emilemeyen rifampisinden elde edilen rifaksim insanlarda HE' nin tedavisinde ve önlenmesinde etkilidir ayrıca kan amonyak konsantrasyonunu düşürmede ve HE ile ilişkili klinik belirtileri hafifletmede neomisine kıyasla daha etkili olduğu kanıtlanmıştır ancak HE ile köpeklerde rifaksim etkinliğini inceleyen bir çalışma yayınlanmamıştır. (16)

7. 1. 4. Antikonvülzan İlaçlar

HE için medikal tedaviye yanıt vermeyen nörolojik belirtileri olan hastalarda, kontrolsüz nöbetleri olan hastalarda veya status epileptikus olan kedilere ayrıca HE' nin nöbetlerinin öncesinde ve/veya sonrasında antikonvülzanlar başlanmalıdır. (4,16) Nöbetler, ciddi merkezi sinir sistemi irritabilitesi olan hastalara, benzodiazepinlerin (diazepam veya midazolam), bolus veya sabit oranlı infüzyon olarak kullanılır fenobarbiton ise karaciğer tarafından metabolize edilir, bu nedenle mümkün olduğunca düşük bir doz kullanılmalı ve uzun süreli tedavi gören kediler gözetim altında olmalıdırlar. (2,4) Klinisyenlerin çoğu düşük dozda midazolam kullanarak nöbetleri kontrol etmeye çalışır, diazepam ve midazolam gibi benzodiazepinlerin nöbetleri kontrol etmek için kullanılması tartışmalıdır bu ilaçların etkisini ve yan etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar yoktur. (16) Hasta bu ilaçlara dirençli ise propofol infüzyonu gerekebilir. (2) Levetirasetam, fenobarbitona alternatif bir tedavidir daha hızlı bir etki gösterir. (4) Yapılan bir çalışmada, preoperatif levetirasetam kullanılan hastalar postoperatif nöbetleri önlemede faydalı olduğunu göstermiştir. (19) Levetirasetam ile preoperatif tedavide, ameliyattan en az 24 saat önce başlatılır ve her 8 saatte bir ağızdan 20 mg/kg olarak uygulanır. Çalışma, levetirasetam ile ön tedavi uygulanan hiçbir köpeğin ameliyat sonrası nöbet geçirmediğini ve levetirasetam ile tedavi edilmeyen köpeklerin %5' inin ameliyat sonrası nöbet geçirdiğini bildirmektedir. (19). Bu çalışmadaki tüm köpekler, ekstrahepatik bir KPSS' nin ameroid halka konstriktör yerleştirilerek PSS' nin azaltılması için

opere edilmiştir. (19) Bazı cerrahlar, özellikle intrahepatik KPSS' nin oklüzyonu için cerrahi müdahaleden önce proton pompası inhibitörlerine başlamayı tercih etmektedir. (6) Potasyum bromürün, alt solunum yolu hastalığı da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonların yüksek insidansı nedeniyle kedilerde kullanılmasının tavsiye edilmemektedir. (4)

7. 1. 5. Ek Tedavi

Genel anestezi indüksiyonundan öncesinde ve sonrasında hasta hipoproteinemi, hipotansiyon, hipotermi ve hipoglisemi açısından takip edilmelidir. (6) Ayrıca HE' yi şiddetlendiren veya hızlandıran azotemi, alkaloz, hipokalemi, gastrointestinal kanama, dehidratasyon ve enfeksiyon gibi diğer durumların tedavisine de başlanılmalıdır. (2) Ayrıca koagülasyon profili uygun bir şekilde düzeltilmeli K vitamini koagülasyon profili düzeltildiğinde ameliyattan 1-2 gün önce uygulanmalıdır. (15). Hipoproteinemi KPSS' li köpeklerde yaygın bir bulgudur bu yüzden hipoproteineminin ciddiyetine bağlı olarak kolloidal destek endike olabilir ayrıca hipotansiyon ve hipotermi de yaygındır bir ciddi sorundur. (6) PSS' li hastalar biyokimyasal açıdan özellikle albümin ve glikoz konsantrasyonları ölçülerek karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve ürolitiazis oluşumu bakımından alt üriner sistemin takip edilmesi gerekir. Ürolitler oluştuğunda cerrahi olarak çıkarılmaları tercih edilen tedavi yöntemidir ancak cerrahi olarak bu mümkün olmadığında PSS' li hastaların iyi bir medikal yönetimi nüksü önleyebilir. (2)

7. 2. Şirurjikal

Cerrahi tedavi venöz kan akışını karaciğere yönlendirerek normal karaciğer fonksiyonunu sağlamayı, şant yapan damarı tespit etmeyi amaçlar. (20) Köpek ve kedilerde KPSS' nin cerrahi tedavisi son 10 yılda gelişmiştir. (6). KPSS tam veya kısmi ligasyonu emilemeyen iplikler kullanılarak veya kademeli zayıflatma ameroid ring konstriktör, ince film bantlama, hidrolik tıkaçıcı ile yapılır. (16) Şantın kademeli olarak zayıflamasına yönelik cerrahi yöntemler tam ligatüre edilen hayvanlarda gelişebilecek komplikasyonları sınırlamak için geliştirilmiştir ayrıca IKPSS' nin cerrahi tedavisi şantın karaciğer parankimindeki konumu nedeniyle EKPSS' ye kıyasla daha karmaşıktır. (16) İlk tarif edilen teknik, şant damarının bir ipek iplik kullanılarak ligasyondur. (20) Bununla birlikte tam ligasyon şantın kraniyalinde portal venöz dolaşımın hipoplazisi veya aplazisi mevcut olduğunda portal kan akışındaki ani artışlar portal hipertansiyona ve şoka neden olabileceğinden tam ligasyon ölümcül olabilir. (5,16) Portal basıncının kritik değerlere ulaşmaması için şantın

tolere edilen maksimum seviyeye kapatıldığı kısmi ligasyon kademeli şant zayıflatması genellikle bir alternatif olarak uygulanır. (5) Şant ligasyonu için ipek iplik yerine prolen sütür materyalinin kullanılmasını önerilmektedir, çünkü prolen daha üstün mukavemete ve düğüm güvenliğine sahiptir. (20) İpek iplik gerilme mukavemetini kaybeder ve 2 yıl boyunca yavaşça emilir. (20) Çeşitli çalışmalar, tam ligasyon yapılan KPSS kedilerin kısmi ligasyon ile tedavi edilenlere göre daha iyi bir uzun vadeli sonuca sahip olduğunu belgelemiştir bununla birlikte, bazı kediler kısmi ligasyonun ardından iyi bir sonuca sahip olabileceği belirtilmiştir. (16,20) Kısmi ligasyon ile tedavi edilen kedilerde klinik belirtilerin nüksetme sıklığının yüksek olduğu görülmüştür; bu durum genellikle kalıcı şantlara bağlı olmakla birlikte çoklu sonradan kazanılmış şantların gelişmesine de bağlı olabileceği bildirilmiştir. (16,20) KPSS' nin kademeli zayıflatma yöntemleri damar desteğini artırarak hepatik yapının yeniden kurulmasına olanak tanır aynı zamanda ölümcül pulmoner hipertansiyondan kaçınır. (16) KPSS' nin zayıflatılması için en yaygın kullanılan cerrahi seçenekler arasında bir ameroid konstriktör veya selofan bant yerleştirilmesi yer almaktadır. (6) Ameroid konstriktörler ve ince film bantlama (selofan bantlama) kedilerde KPSS' lerin cerrahi tedavisinde şantın haftalar içinde kademeli olarak zayıflatılması amacıyla kullanılmaktadır. (20) Bu tedavi yaklaşımları, portal hipertansiyona neden olmadan kademeli olarak tam şant zayıflaması sağlamak ve böylece ilk denemede tam zayıflamayı tolere edemeyen kedilerde birden fazla ameliyat ihtiyacını önlemek için tasarlanmıştır ancak, her iki teknikle de uzun süreli rezidüel şant bildirilmiştir ve tam zayıflama oranı bilinmemektedir. (20) Sütür ligasyonuna kıyasla cerrahi süreyi ve genel maliyeti azaltır. (16). İnce film bantlama ameroid konstriktörlere bir alternatiftir ameroid konstriktörlere benzer şekilde fibröz doku reaksiyonuna ve kademeli şant tıkanmasına neden olur. (16) Hidrolik tıkaçıcı bir tüple derinin altına yerleştirilen bir erişim portuna bağlanan şişirilebilir bir silikon ve polyester manşettir hidrolik tıkaçıcı bir damarın etrafına (ameroid konstriktör olarak) yerleştirilir ve emilmeyen bir dikişle bu konumda tutulur hidrolik tıkaçıcı şantın tam ve aşamalı olarak tıkanmasına olanak tanır ancak şant tıkanıklığı için hidrolik tıkaçıcı kullanımı sınırlıdır. (16) KPSS' nin tanımlanması ve zayıflatılması için diğer minimal invaziv seçenekler arasında laparoskopi veya girişimsel radyoloji yer almaktadır. (6) Damar kapatma cihazları, EKPSŞ' li hastalara laparoskopi ve girişimsel radyoloji gibi minimal invaziv tekniklerle yerleştirilebilir. (6) Laparoskopik cerrahi tekniği, açık cerrahi teknikte selofan bandın yerleştirilmesi için tarif edilen tekniğe benzer. (6) KPSS' yi zayıflatmak için floroskopi gibi girişimsel

radYOlojik yöntemler kullanılabilir. (6) Perkütan transvenöz coil embolizasyonu (PTCE) floroskopi rehberliğinde damar lümenine yerleştirilir. (16) PTCE, İKPSS' nin tıkanması için minimal invazif, hızlı ve umut verici bir prosedürdür, pulmoner hipertansiyon ve splanknik konjesyon insidansını ve ayrıca açık cerrahi tekniklerin yüksek mortalite oranlarını azaltabilir ancak daha fazla değerlendirme gerektirir. (6,16) Ancak en önemli komplikasyonu hızlı tromboz ve coil migrasyonu nedeniyle pulmoner hipertansiyondur. (16) Ekstrahepatik ve intrahepatik KPSS' li köpeklerde vena kaval stent kullanılmadığında bobin migrasyonunun meydana gelme olasılığı daha yüksektir. (6,16) İKPSS' nin bobin embolizasyonu tekniği, bobin migrasyonunu en aza indirmek için kaudal vena kavaya bir stent yerleştirilmesini de içerecek şekilde geliştirilmiştir. (6) Girişimsel radyoloji İKPSS' li köpeklerde daha sık kullanılsa da, EKPSŞ' li köpeklerde de kullanılabilir. (6)

8. Sonuç

PSS' nin kesin tanısını koymak için portografi, ultrasonografi, nükleer sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans anjiyografisi gibi görüntüleme teknikleri gereklidir. KPSS için normal portal kan akışını sağlamak amacıyla tercih edilen tedavi yöntemi şırıjikaldir. Ayrıca hastanın stabilizasyonu için veya operasyonun mümkün olmadığı durumlarda operasyon öncesi medikal tedavi yapılmalıdır. Hem medikal hem de şırıjikal tedavi hastanın yaşam süresini uzatır.

Kaynaklar

1. Tillson DM, Winkler JT. Diagnosis and treatment of portosystemic shunts in the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2002;32(4):881-899.
2. Broome CJ, Walsh VP, Braddock JA. Congenital portosystemic shunts in dogs and cats. *N Z Vet J.* 2004;52(4):154-162.
3. Santilli RA, Gerboni G. Diagnostic imaging of congenital porto-systemic shunts in dogs and cats: a review. *Vet J.* 2003;166(1):7-18.
4. Tivers M, Lipscomb V. Congenital portosystemic shunts in cats: investigation, diagnosis and stabilisation. *J Feline Med Surg.* 2011;13(3):173-184.
5. Van den Bossche L, Van Steenbeek FG. Canine congenital portosystemic shunts: Disconnections dissected. *Vet J.* 2016;211:14-20.
6. Mankin KMT. (2015). Current concepts in congenital portosystemic shunts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(3):477-487.

7. Konstantinidis AO, Patsikas MN, Papazoglou LG, Adamama-Moraitou KK. Congenital portosystemic shunts in dogs and cats: Classification, pathophysiology, clinical presentation and diagnosis. *Vet Sci.* 2023;10(2):160.

8. Terai K, Ishigaki K, Sakamoto Y, ve ark. Congenital portopulmonary shunt in a cat. *J Small Anim Pract.* 2022;63(11): 843-847.

9. Nelson NC, Nelson LL. Anatomy of extrahepatic portosystemic shunts in dogs as determined by computed tomography angiography. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011;52(5):498-506.

10. Kraun MB, Nelson LL, Hauptman JG, Nelson NC. Analysis of the relationship of extrahepatic portosystemic shunt morphology with clinical variables in dogs: 53 cases (2009–2012). *J Am Vet Med Assoc.* 2014;245(5):540-549.

11. Watson P. Canine breed-specific hepatopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(3):665-682.

12. Tzounos CE, Tivers MS, Adamantos SE, English K, Rees AL, Lipscomb VJ. Haematology and coagulation profiles in cats with congenital portosystemic shunts. *J Feline Med Surg.* 2017;19(12):1290-1296.

13. Haers H, Paeppe D, Vermote K, Saunders J, Daminet S, Risselada M. Portosystemic shunts in dogs and cats: imaging portosystemic shunts in small animals—hepatic vascular anatomy, shunt morphology, radiography. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift.* 2007;76(5).

14. Haers H, Paeppe D, Vermote K, Saunders J, Daminet S, Risselada M. Portosystemic shunts in dogs and cats: imaging portosystemic shunts in small animals—ultrasonography, nuclear scintigraphy, computed tomography, magnetic resonance imaging. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift.* 2007;76(5).

15. Erjavec V, Lukanc B. Por-tosystemic shunts in cats. *Proceed-ings of Socratic Lectures.* 2023;8:34-39.

16. Konstantinidis AO, Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Papazoglou LG. Congenital Portosystemic Shunts in Dogs and Cats: Treatment, Complications and Prognosis. *Vet Sci.* 2023;10(5):346.

17. Proot, S, Biourge V, Teske E, Rothuizen J. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med.* 2009;23(4):794-800.

18. Greenhalgh SN, Reeve JA, Johnstone T, ve ark. Long-term survival and quality of life in dogs with clinical signs associated with a congenital portosystemic shunt after surgical or medical treatment. *J Am Vet Med Assoc.* 2014;245(5):527-533.

19. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, Thompson JA, Cohen ND. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med.* 2011;25(6):1379-1384.
20. Tivers M, Lipscomb V. Congenital portosystemic shunts in cats: surgical management and prognosis. *J Feline Med Surg.* 2011;13(3):185-194

BÖLÜM XV

KEDİ VE KÖPEKLERDE KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Calcium Metabolism Disorders in Cats and Dogs

Mehmet Çağrı KARAKURUM¹ & Işın AYTOP²

¹(Prof. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
E-mail: mckarakurum@mehmetakif.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-0767-883X

²(Doktora Öğrencisi), Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
E-mail: aytopsisusu@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9201-5258

1. Giriş

Kalsiyum, kedi ve köpeklerin vücudunda en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. (1) Serbest iyonu veya bağlı kompleks formlarıyla çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. (2) Kas kasılması, pıhtılaşma, hormon salgılanması, enzimatik aktivite, vasküler düz kas tonusu, sinaptik iletim, kemik metabolizması, nörotransmitter salınımı gibi pek çok biyolojik süreçte esansiyel rolü olan bir iyondur. (3,1) Kalsiyumun vücuttan atılması idrar, gastrointestinal sistem ve deri yolu ile gerçekleşirken vücuda sadece besinler aracılığıyla alınmaktadır. (4)

Kalsiyum metabolizmasında rol oynayan başlıca hormonlar paratiroid hormonu (PTH), kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D) ve kalsitonindir. Bağırsak, böbrek ve kemik ilgili hedef organlardır. Kalsiyum düzenleyici hormonların etkileşimleri, renal tübüler reabsorpsiyon yoluyla kalsiyumun korunmasına, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun artmasına ve kalsiyumun kemikten yeniden dağılımına izin verir. (5)

Hiperkalsemi, fizyolojik olarak toplam serum kalsiyumun (tCa) veya iyonize kalsiyumun (iCa) normal seviyelerin üzerinde olması olarak tanımlanır. (6) Hiperkalsemi asemptomatik biyokimyasal anormalliklerden hastanın yaşamını tehdit eden klinik semptomlara kadar değişen bir metabolizma hastalığıdır. (1) Hiperkalseminin klinik belirtileri, şiddetine, gelişimine (akut veya kronik) ve altta yatan nedene göre değişir. Anoreksi, halsizlik, uyuşukluk, kusma, konstipasyon, poliüri ve polidipsi, hiperkalsemik hastalarda yaygın görülen semptomlardır. (3)

Hipokalsemi sık görülen elektrolit bozukluklarından biridir ve yoğun bakım gerektirir. (1) Düşük serum iCa konsantrasyonu, hipokalseminin birçok klinik belirtisinden sorumlu olan nöromusküler dokunun uyarılabilirliğini artırır. (5) Hipokalseminin yaygın belirtileri arasında fasikülasyonlar, kas krampları, nöbetler, huzursuzluk, saldırganlık, aşırı duyarlılık yer alır. (6)

2. Kalsiyum

Kalsiyum, iskelet sisteminde bulunması nedeniyle vücutta en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. (7) Vücutta kalsiyum, üç formda bulunur. (3) Kalsiyumun %99'undan fazlası kemikte kalsiyum-fosfat kompleksleri olarak hidroksiapatit formda bulunur. (1,2) Kemik dışındaki kalsiyum, toplam vücut kalsiyumunun %1'ini ifade eder. (2) Bu %1'lik kalsiyumun büyük bir kısmı hücre içinde, az bir miktarı da hücre dışında bulunmaktadır. (1)

Plazmada, normal total kalsiyum konsantrasyonları köpeklerde genellikle yaklaşık 2.3-2.8 mmol/L ve kedilerde 2.1-2.5 mmol/L'dir. (7) Plazmada bulunan kalsiyum konsantrasyonunun yaklaşık %50'si iyonize kalsiyum, yaklaşık %40'ı serum albümini olmak üzere, serum proteinlerine bağlıdır. (7,1) Plazma kalsiyumun <%10'u ise bikarbonat, sitrat, fosfat, sülfat, laktat ve oksalat gibi çeşitli anyonlarla kompleks oluşturur. (3) Hücre içindeki, kalsiyum konsantrasyonu değişkenlik gösterebildiği gibi, aynı zamanda hücre dışı sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonu kadar yüksek olabilir. (1)

İyonize kalsiyum, kalsiyumun biyolojik olarak aktif formudur ve total kalsiyumun fizyolojik olarak en önemli bileşeni olarak kabul edilir. (5,1) Köpeklerde total serum kalsiyumunun %56'sını ve kedilerde %52'sini iyonize kalsiyum oluşturur. (5) İyonize kalsiyum değerinin direkt ölçümü özellikle kritik hasta bakımında oldukça önemlidir. Total kalsiyum ölçümleri hastalarda albümin konsantrasyonunda oluşabilecek değişikliklerden dolayı yanlış değerlendirmelere yol açabilir. (1)

2.1. Kalsiyumun Fonksiyonu

Kalsiyum, serbest iyonu veya bağlı kompleks formlarıyla çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. (2) Vücutta; kemik ve dişlerin yapısına katılması ve haberci ve düzenleyici iyon rolü ile iki temel işleve ayrılır. (9) En önemli işlevlerinden biri kemik mineralizasyonudur. (2) Kemikte, kalsiyum iki ana amaca hizmet eder: iskelet kuvveti sağlar ve aynı zamanda hücre içi ve hücre dışı kalsiyum havuzlarını korumak için dinamik bir depo sağlar. (2) Kemik dışında kalan %1'lik kalsiyum ise; miyokard, iskelet kası ve düz kas kasılması ve gevşemesi, kan koagülasyonu, nöronal iletim, sinaptik iletim, hormon sekresyonu, mitotik ayrımlaşma, nörotransmitter salınımı, silial hareket ve intraselüler mesajcı gibi önemli biyolojik süreçlerde esansiyel rolü oynar. (1) Aynı zamanda kalsiyum metabolizmasının normal düzenlenmesini bozan ve hiperkalsemi veya hipokalsemi ile sonuçlanabilen metabolik hastalıkların patogenezinde yer alır. (9)

2.2. Kalsiyum Homeostazi

Kalsiyum metabolizması olarak da adlandırılan kalsiyum homeostazi, kedi ve köpeklerin vücudunda kalsiyum seviyelerini optimal aralıkta tuttuğu süreçtir. (7) Serum kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi, paratiroid hormonunun (PTH), D vitamini metabolitlerinin ve kalsitoninin entegre etkilerini gerektirir. Bağırsak, böbrek ve kemik, bu hormonlardan etkilenen başlıca hedef organlardır. PTH, serum iCa konsantrasyonunun anlık kontrolünden, kalsitriol ise günlük kontrolünden sorumludur. (5) Bu hormonların etkileşimi hücre dışı sıvı ile böbrek, kemik ve bağırsak arasındaki kalsiyum akışlarını içeren karmaşık bir homeostatik mekanizmayı yoğun bir şekilde kontrol eder. (9)

Kalsiyum homeostazi, esas depolara ve bu depolardan kalsiyum akışına izin verirken, aynı anda hücre dışı iyonize kalsiyum seviyelerini fizyolojik aralıkta tutacak şekilde gelişmiştir. Serum kalsiyumundaki azalma, böbrekte PTH reseptörlerine (PTHr) etki ederek tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu ve kemik rezorpsiyonunu artıran PTH sekresyonunu artırmak için paratiroid bezlerinde CaR'yi inaktive eder. Serum kalsiyumunda bir artış ile bu fizyolojik durumlar tersine çevrilir ve entegre hormonal yanıt serum kalsiyumunu azaltır. (2)

Normalde, filtrelenmiş kalsiyumun %98'den fazlası renal tübüllerde geri emilir. Bağırsak ve böbrekler kalsiyum metabolizmasının ana düzenleyicileridir, ancak bağırsak emilimi ve böbrek geri emilimi normal serum kalsiyum konsantrasyonunu yetersiz tuttuğunda kemik önemli bir kalsiyum ve

fosfor kaynağı sağlar. Kemik kalsiyum mobilizasyonu, kalsiyumun akut düzenlenmesinde önemlidir. İskelet kalsiyumunun %1'den azı hazırda bulunur ve kemikte osteoblastlar ile osteositler ve kemik matrisi arasında bulunan ekstrasellüler sıvıdan (ECF) ortaya çıkar. Kalsiyum ve fosfor bu ekstrasellüler sıvıdan mobilize edilebilir, ancak bu depolar hızla tükenir. (10) Osteoblast, kemik ve ekstrasellüler sıvı arasındaki kalsiyum ve fosfat dağılımını sınırlamada kritik öneme sahiptir ve kemikten uzun süreli kalsiyum salınımı için osteoklastik kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu olmalıdır. (5) Bu negatif feedback mekanizmaları, sağlıklı kedi ve köpeklerde toplam serum kalsiyum seviyelerinin nispeten dar bir fizyolojik aralık içinde korunmasına yardımcı olur. (2)

2.3. Kalsiyum Algılayıcı Reseptör (CaSR)

CaSR, paratiroid bezlerinden PTH sekresyonunu düzenleyen G proteinine bağlı bir reseptördür. (11) Kalsiyum homeostatik mekanizmaları, kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) aracılığıyla iyonize kalsiyum konsantrasyonlarını hedefler. CaSR, hücre dışı iyonize kalsiyumdaki değişikliklere son derece duyarlıdır. Düşük kalsiyum konsantrasyonları, PTH salgılanmasına neden olur ve kalsiyum konsantrasyonları yüksek olduğunda, PTH salgılanması inhibe edilir. (12) PTH inhibisyonu kemikten Ca salınımını azaltır ve kalsitriol sentezini inhibe eder. Kalsitriol sentezinin inhibisyonu ayrıca Ca'un kemikten mobilizasyonunu azaltır ve Ca'un aktif intestinal absorpsiyonunu azaltır. (11)

Tiroid bezinde yüksek konsantrasyonlarda iyonize kalsiyum (CaSR aracılığıyla), tiroid C hücrelerinden kalsitonin salgılanmasını uyarır. (12) Bu etkiler, Ca'u normal seviyelerde tutmaya yardımcı olur. (13) Aynı zamanda CaSR, hücre dışı kalsiyumdaki değişikliklere yanıt vermek için dokulara bilgi gönderen bir "kalsistat" olarak kabul edilir. (12) Bu reseptör, günümüzde insan tıbbı çalışmaları için terapötik bir hedeftir. (14)

2.4. Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid hormon, parathormon veya PTH, hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid bezi tarafından üretilen ve sentezlenen, 84 aminoasitli bir hormondur. (15, 1) Vücutta kalsiyum metabolizmasının en önemli düzenleyicisidir. (5) Kalsiyumdaki anlık dalgalanmalar PTH tarafından yönetilir. (3) Kemik ve böbrekteki hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır. (16)

Katekolaminler, magnezyum ve diğer uyarılar PTH salgılanmasını etkileyebilse de PTH salgısının ana düzenleyicisi kandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonudur. (9,16) Serum iyonize kalsiyumdaki azalma, paratiroid

bezlerinde CaSR'yi inaktive eder ve ardından PTH sekresyonunu uyarır. Hiperkalsemi durumlarında ise, CaSR'yi aktive ederek PTH sekresyonunu azaltır. (11) Paratiroid hormon düzeyindeki artışlarla beraber, distal kalsiyum geri alınımı, üriner kalsiyum atılımı artar. (1)

Salgılandıktan sonra, PTH'nin serumda kısa bir yarılanma ömrü (3-5 dakika) vardır; bu nedenle, serum PTH konsantrasyonlarını korumak için sabit bir salgılama hızı gereklidir. (5)

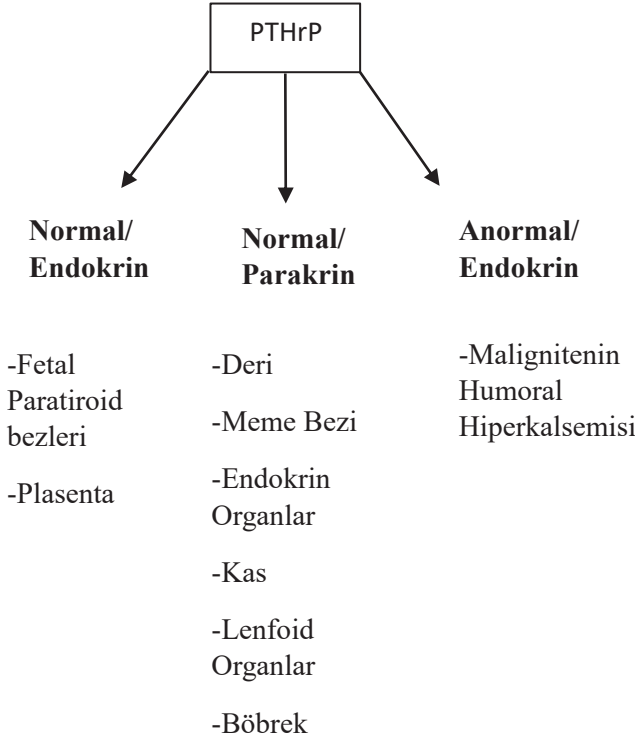
PTH'nin en önemli biyolojik etkileri arasında; kandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunu artırmak, kalsiyumun tübüler yeniden emilimini artırmak, kemik rezorpsiyonunu ve kemik yüzeylerindeki osteoklastların sayısını artırmak yer alır. (3,5) Aynı zamanda PTH, D vitamininin hormonal olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂ D₃ renal sentezini artırır ve böylece D vitamininin en aktif metaboliti olan kalsitriolün renal üretimini hızlandırır. (16,1)

2.5. Paratiroid Hormon İlişkili Protein (PTHrP)

PTHrP, 1982'de malignitenin humoral hiperkalsemisinin patogenezinde merkezi bir rol oynayan önemli bir PTH benzeri faktör olarak tanımlanmıştır. (10) Kansere ilişkili hiperkalsemideki rolünden bağımsız olarak gelişmekte olan fetüs ve yetişkin hayvanda çok sayıda etkiye sahiptir. (17) Aynı zamanda deri ve diğer organların epitel hücreleri dahil olmak üzere birçok normal dokuda bulunmuştur. (8,18) Fetusta kalsiyum homeostazının ayrılmaz bir parçasıdır ve fetal plasenta tarafından üretilir. (7,17) Yetişkinlerde, PTHrP kanda düşük konsantrasyonlarda (<1 pM) dolaşır, ancak birçok farklı doku tarafından üretilir ve esas olarak bir otokrin, parakrin veya intrakrin hücre sel düzenleyici olarak işlev görür. (17) PTHrP, serum fosfat konsantrasyonlarını düşürürken TCa ve iCa konsantrasyonlarını artırarak PTH ile aynı fizyolojik etkilere sahiptir. (7)

Serumda PTHrP ölçümünde birtakım zorluklar mevcuttur. PTHrP aracılı malign hiperkalsemi olan bazı hastalarda bile kan dolaşımındaki PTHrP konsantrasyonu yüksek ölçülmeyebilir. Bu sorunlara karşı, birkaç araştırmacı grubu, hiperkalsemik hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek PTHrP için testler geliştirmiştir. (16) PTHrP, iki bölgeli immüno radyometrik (IRMA) veya N-terminal radyoimmünoanalizler (RIA'lar) kullanılarak güvenilir bir şekilde ölçülebilir. PTH gibi, PTHrP stabil değildir, tercihen etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) plazmasında ölçülür. PTHrP'nin ölçülmesi, özellikle neoplazi mevcut olduğunda, köpek ve kedilerin hiperkalseminin değerlendirilmesinde önemli ve değerli bir yardımcıdır. (7) Bazı hastalarda, PTHrP testi, gizli bir maligniteyi PTH'ye bağlı olmayan hiperkalseminin diğer

nedenlerinden ayırt etmede yardımcı olmuştur. (16) PTHrP için referans aralığı hem köpeklerde hem de kedilerde genellikle 0.5 pmol/L altındadır. (7)



Şekil 1. Paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin (PTHrP) etkileri. (8)

2.6. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezindeki C hücreleri tarafından sentezlenen 32-aminoasit içeren polipeptid yapılı bir hormondur. (1) Gastrointestinal (GI) peptid hormonları, özellikle gastrin, güçlü kalsitonin sekretagoglardır. (9) Esas olarak postprandiyal hiperkalsemiyi sınırlandırmada rol oynar. (7,3)

Kalsitonin sekresyonunun en önemli düzenleyicisi iyonize kalsiyum konsantrasyonudur. (9) Serum kalsiyumu ve kalsitonin arasında bir negatif feedback vardır. (1) Hiperkalsemi sırasında kalsitonin sekresyonu artar, ancak normal kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileri önemsiz olarak kabul edilir. (17) Klinik gözlemler, kalsitoninin çok az kronik etkisinin olduğu fikrini desteklemektedir, çünkü kalsitonin eksikliği olan hastalar (atiroid) veya aşırı kalsitonin üretimi olan hastalar, kalsiyum homeostazında değişiklikler yaşamazlar. (9)

Kalsitonin, plazmada artan kalsiyuma hızlı yanıt verebilmek için tiroid C hücrelerinin sitoplazmasında yüksek seviyelerde depolanır. (8) Kemikte, kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede önemli bir rol oynar. Osteoklastik aktivitenin bu akut inhibisyonu, kemik tarafından kalsiyumu alımını arttırmak için osteoblastik aktivitenin devam etmesini sağlar. (1) Osteoklastik aktivite üzerindeki etkileri geçicidir, ancak yüksek dozlarda kalsitonin üriner kalsiyum atılımını hızlandırabilir. (17)

2.7. Kalsitriol

Kalsitriol, D vitamininin en aktif formudur ve tübüler böbrek hücreleri tarafından üretilir. (11) Serum Ca'daki günlük dalgalanmalardan sorumludur. (3) 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] karaciğerde üretilir ve 1 α -hidroksilaz ile kalsitriole dönüştürülür. (11) Kalsitriolün temel biyolojik işlevi, ince bağırsaktaki enterosit üzerindeki etkisiyle kalsiyum ve fosforun bağırsak emilimini arttırmaktır. (3,5) Kemikte osteoklastların metabolik aktivitesini arttırarak kemik rezorpsiyonunu arttırır. Aynı zamanda kemik oluşumunun kolaylaştırılmasını sağlar. Kalsitriol, böbrekler üzerinde ise kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu arttırır. (1) Hipofosfatemi, hipokalsemi ve dolaşımdaki düşük PTH seviyeleri, kalsitriol sekresyonu için uyarıcıdır. (3)

3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, kedilerde ve köpeklerde klinik açıdan önemli bir elektrolit bozukluğudur. (19) Köpeklerde, 12,0 mg/dl'nin üzerindeki tCa veya 1.5 mmol/L'nin üzerindeki iCa, kedilerde ise, 11,0 mg/dl'nin üzerindeki tCa veya 1.4 mmol/L'nin üzerindeki iCa, hiperkalsemi olarak tanımlanabilir. (6) Bir klinisyenin tedaviyi başlatmasını gerektirecek tanımlanmış bir serum Ca konsantrasyonu yoktur; bununla birlikte, serum tCa 18 mg/dL'den yüksekse veya iCa 2,2 mmol/L'den yüksekse, hayvan genellikle kritik bir biçimde hasta olarak kabul edilir. (20,3)

Total serum Ca'daki artışlar iyonize Ca'daki değişiklikleri yansıtmayabileceğinden, iyonize Ca seviyeleri hiperkalseminin daha doğru bir ölçüsü olarak kabul edilir. (3) Yüksek iCa birden fazla organı etkileyerek hücre zarı geçirgenliğinin değişmesine ve ardından sinir, gastrointestinal, kalp ve böbrek sistemlerinin biyolojik işlevlerinde bozulmalara neden olabilir. (6) Biyolojik olarak aktif serum kalsiyumunda normalin üzerindeki küçük artışlar olumsuz fizyolojik sonuçlara yol açabileceğinden, kesin sınırlar belirlemek önemlidir. (21)

Tablo 1. Serum total ve iyonize normokalsemi ve hiperkalsemi için referans aralıkları. (3)

	Köpek	Kedi
Normal serum total Ca (mg/dL)	9.2-11.2	8.4-10.0
Normal iyonize Ca (mmol/L)	1.2-1.5	1.1-1.4
Hiperkalsemi (mg/dL)	>12	>11
Hiperkalsemi (mmol/L)	>1.5	>1.4

3.1. Etiyoloji

Hiperkalseminin nedenleri çeşitlidir, ancak şiddete ve altta yatan nedene göre farklılaşan birkaç alt gruba ayrılabilir. Klinik belirtilerin şiddeti, gerekli tedavi ve genel prognoz, hiperkalseminin nedeninden büyük ölçüde etkilenir. (3)

Hiperkalseminin etiyojisi genel olarak paratiroid bağımlı ve paratiroidden bağımsız olarak sınıflandırılır. (3) Paratiroid bağımlı nedenler arasında primer hiperparatiroidizm, renal hiperparatiroidizm ve lityum toksisitesi yer alır. (3,16) Paratiroid bezinin adenomu, primer hiperparatiroidizmin en sık nedenidir. (3)

Renal sekonder hiperparatiroidizmin gelişme mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Kalsiyumdaki genel bir azalma, renal 1-a-hidroksilaz aktivitesindeki değişikliklere ve kalsitriolün azalmış aktivitesine sekonder olarak meydana gelir. Azalan dolaşımdaki Ca seviyeleri PTH'yi uyarır. Son olarak, negatif feedback mekanizmaları işlevsiz hale gelir ve Ca seviyeleri artık PTH salgılaması üzerinde kontrol uygulayamaz. Sonuç hiperkalsemi ve hiperfosfatemidir. (3)

Diğer tüm hiperkalsemi kaynakları paratiroidden bağımsız olarak kabul edilir. Paratiroidden bağımsız nedenler arasında geçici hiperkalsemi nedenleri, malignite hiperkalsemi ve kanserle ilişkili hiperkalsemi, toksik, idiyopatik, metabolik, iskelet ve granümatöz etiyojiler yer alır. (3) Malignite, serum iCa konsantrasyonunun arttığı ve PTH'nin baskılandığı paratiroidden bağımsız hiperkalsemiye neden olur. (21)

Maligniteye bağlı hiperkalsemi, genellikle köpeklerde T hücreli lenfoma ve apokrin bez anal kese adenokarsinomu ve kedilerde lenfoma, bronkojenik karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir. (22, 23) Özellikle lenfoma kedi ve köpeklerde hiperkalsemiye neden olan en olası neoplazmalardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre kedilerde sık görülen diğer bir hiperkalsemi nedeni de idiyopatik hiperkalsemidir. (24) Bu teşhis, artan iyonize Ca seviyeleri mevcut olduğunda ve kapsamlı bir tıbbi incelemenin ardından altta yatan bir neden belirlenemediğinde yapılır. (3)

Son yapılan çalışmalarda, kedilerde hiperkalsemi, kalsiyum oksalat ürolitiyazisi ile ilişkilendirilmiştir. (25) Ayrıca lipemi durumlarında, serum tCa konsantrasyonunda yanlış bir yükselmenin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (20)

3.2. Patofizyoloji

Hiperkalseminin gelişmesi için seruma kalsiyum girişinin artması, serumdan kalsiyum çıkışının azalması, plazma hacminin azalması veya bunların kombinasyonu olması gerekir. (21) Artan kalsiyum girişi, artan bağırsak absorpsiyonundan, artan kemik rezorpsiyonundan ve artan renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonundan kaynaklanabilir. (26, 3) Azalmış glomerüler filtrasyon ve azalmış kemik büyümesi, serumdan kalsiyum çıkışının azalmasına neden olur. Kesin mekanizmalar, hiperkalseminin spesifik nedenine göre değişebilir, ancak çoğu çalışma artan kemik rezorpsiyonunun önemine odaklanmıştır. (26)

Primer hiperparatiroidizmde, paratiroid adenomu hiperkalsemi olmasına rağmen PTH salgılamaya devam eder. Buna “paratiroid bağımlı” hiperkalsemi denir. Primer hiperparatiroidizm ile, uygun olmayan bir PTH sekresyonu ile artan serum iCa konsantrasyonu vardır. Kedilerdeki vakaların çoğuna tek bir paratiroid adenomu neden olur. (21)

Hiperkalseminin “paratiroidden bağımsız” nedenlerinde, diğer sekretuar faktörlere (PTHrP, interlökin veya tümör nekroz faktörü gibi) bağlı olarak veya aşırı D vitamini alımı sonucunda hiperkalsemi oluşur. Bu durumlarda paratiroid bezi hiperkalsemiye normal yanıt verir ve PTH salınımı çok düşüktür. Böylece paratiroidden bağımsız hiperkalsemilerde, serum iCa konsantrasyonu yükselir ve PTH, hiperkalsemiye yanıt olarak uygun baskılanma gösterir. (21)

3.3. Klinik Bulgular

Klinik belirtilerin şiddeti, hiperkalseminin şiddetine, ne kadar hızlı geliştiğine ve süresine bağlıdır. Diğer elektrolitlerde ve asit-baz dengesinde eşzamanlı bozukluklar ve hiperkalsemiye sekonder organ disfonksiyonu klinik belirtilere ve patolojiye katkıda bulunacaktır. (26)

Genel olarak, klinik belirtilerin şiddeti, iyonize hiperkalseminin derecesine karşılık gelir, ancak bu teori her zaman doğru değildir. (3)

D vitamini intoksikasyonu veya kalsiyum takviyesi içeren sıvı infüzyonunu takiben ortaya çıkabilen hiperkalsemi hızla geliştiğinden klinik belirtiler genellikle daha şiddetlidir. (26) Ca iyonlarının hücresel homeostazda her yerde bulunan rolü nedeniyle, iyonize Ca'daki düzensizlikler vücudun tüm

dokularını olumsuz yönde etkileyebilir. Merkezi sinir sistemi, kardiyak, renal ve gastrointestinal sistem anormalliklerinin varlığı büyük olasılıkla yaşamı tehdit eder ve acil müdahale gerektirir. (3)

Anoreksi, halsizlik, uyuşukluk, kusma, konstipasyon, poliüri ve polidipsi, hiperkalsemik köpeklerde yaygın olarak görülür. (3) Anoreksi, kusma ve konstipasyon, gastrointestinal düz kasın uyarılabilirliğini azaltan hiperkalseminin yanı sıra merkezi sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkilerden kaynaklanabilir. Azotemi de hiperkalsemili köpeklerde yaygındır ve prerenal ve intrarenal faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır. (26) Köpeklerin aksine, kediler nadiren kusma, poliüri ve polidipsi gösterirler. (15) Kedilerde genellikle hiperkalseminin en yaygın belirtisi, anoreksidir. (27) Alt üriner sistem belirtilerinin varlığı bazı kedilerde fark edilebilir ve ürolitiazis belirtisi olabilir. (3) Kedi ve köpeklerde daha az yaygın, ancak potansiyel olarak ölümcül olan komplikasyonlar arasında obduntasyon, nöbetler, koma, böbrek yetmezliği ve aritmiler bulunur. (3) Şiddetli hiperkalsemiden kaynaklanan depresyon, merkezi sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkiler nedeniyle yaygındır ve nadiren komaya ilerler. Nöbetler ve kas seğirmesi, hiperkalseminin olağandışı nöromüsküler belirtileridir. (26)

Dehidrasyon ve prerenal azotemi, gastrointestinal kayıplara ve poliüriye sekonder ortaya çıkar. Poliüri, antidiüretik hormona (ADH) renal tübüler duyarlılığın azalmasıyla ortaya çıkar. Renal vazokonstriksiyon, tübüler nekroz ve interstisyel fibroz böbrek yetmezliğine neden olabilir. Nadiren bildirilmesine rağmen, aritmilerin miyokardın distrofik mineralizasyonunun doğrudan bir sonucu olduğu düşünülmektedir. (3)

Yumuşak dokuların mineralizasyonu, özellikle kalp ve böbreklerde hiperkalsemi için önemli bir durumdur. Hiperkalseminin ne kadar şiddetliyse, serum fosfor konsantrasyonundan bağımsız olarak yumuşak doku mineralizasyonunun derecesi de o kadar yüksek olur. (26)

Hiperkalseminin kalp üzerindeki klinik olarak önemli etkileri yaygın olarak saptanmaz, ancak elektrokardiyografide P-R interval uzaması ve Q-T interval kısalması gözlemlenebilir. Ventriküler fibrilasyon dahil ciddi aritmiler, şiddetli hiperkalseminin doğrudan etkilerine bağlı olarak gelişebilir veya kalp dokusunun hızlı mineralizasyonunun bir sonucu olabilir. (26)

Hiperkalseminin, böbrekler üzerindeki etkileri çok önemli kabul edilir. (19) Erken dönemlerinde idrar konsantrasyonunu etme kapasitesindeki bozukluk, renal tübüllerin yapısını bozar. (19,26) Hiperkalsemi tedavi edilmediği zaman bu bozukluk kalıcı hale gelir. (19) İlerleyen süreçlerde metastazik

renal kalsifikasyonlar oluşabilmektedir. (19) Hiperkalsemiden kaynaklanan fonksiyonel değişiklikler kolaylıkla geri döndürülebilir ancak intrarenal lezyonlar ilerlemişse yapısal değişiklikler kalıcı olabilir. (26,19)

İdiyopatik hiperkalsemili kedilerin yarısında hiçbir klinik belirti görülmez. (21) Bazı kedilerde hafif kilo kaybı, kronik konstipasyon, kusma ve anoreksi gibi hiperkalsemi ile ilişkili belirtiler görülebilir. (21) Yapılan bir çalışmaya göre idiyopatik hiperkalsemili kedilerin yaklaşık %15'inde ürolit veya renolit gözlenmiştir. (21)

Savary ve ark.'nın (2000) hiperkalsemili kedilerde yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada letarji ve anoreksinin en sık gözlenen semptom olduğu rapor edilmiştir. Bu semptomları sırasıyla sindirim sistemi, üriner ve sinir sistemine ait semptomların takip ettiği saptanmıştır. Tümöre bağlı hiperkalsemi gelişen kedilerde poliüri/polidipsi gibi semptomlara rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmaya göre klinik semptomlarla hiperkalseminin şiddeti arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. (28)

3.4. Diağnoz

Hiperkalseminin teşhisi için genellikle anamnez, fiziksel muayene ve serum biyokimyası yeterli olmaktadır. Daha komplike vakalarda tanısal görüntüleme metotları ve çeşitli organlardan alınan biyopsilerden yararlanılabilmektedir. (19)

İyonize Ca biyolojik olarak aktif form olduğundan, iyonize Ca ölçümüne dayalı olarak hiperkalsemi tanısı daha doğru olmaktadır. Heparin, Ca'yı bağlayıp seyrelttiğinden, birçok bakım noktası analizörü sıklıkla hatalı olarak düşük iyonize Ca sonuçları sağladığından, doğrulama için serum iyonize Ca seviyesinin bir laboratuvara gönderilmesi önerilir. (3)

Kan tahlilinin hayvan aç karnınayken ve anaerobik ortamda temin edilmesi önemlidir. Lipemi, hiperalbuminemi, asidoz veya hemoliz oluşması kan Ca değerini yükseltebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (19) Anaerobik koşullar altında alınan aç numuneler, artan protein bağlanmasına bağlı olarak Ca'daki yanlış düşüşleri önlemek için tercih edilir. Hiperkalsemi şüphesi olduğunda, hiperkalseminin nedeninin kesin teşhisinin elde edilmesini hızlandırmak için serum iyonize Ca numunesi ile birlikte PTH ve PTHrP seviyelerinin ölçülmesi faydalı olabilir. (3) Bütün bu teşhis yöntemlerine rağmen köpeklerin %2,5'unda ve kedilerin %12,5'unda hiperkalseminin sebebi ile ilgili bir tanı konulamamaktadır. (28)

3.5. Tedavi

3.5.1. Birincil Tedavi Seçenekleri

Hiperkalseminin tedavisi, birincil nedenin tanımlanması ve düzeltilmesiyle sağlanır, ancak etiyoloji her zaman kolaylıkla belirlenemez. Kesin bir teşhis konulmaması bile hasta stabilize edilmeli ve iyonize Ca düzeylerinin mümkün olduğunca çabuk düşürülmesi için önlemler alınmalıdır. (3) Hayvanın klinik durumu ne kadar agresif bir tedavinin gerekli olduğunu belirler, ancak daha agresif tedavi için 16 mg veya daha yüksek bir serum kalsiyum konsantrasyonu tavsiye edilmiştir. Serum kalsiyumu 16 mg'dan az olan hayvanlar için hiperkalsemi ve diğer faktörlerden kaynaklanan nörolojik, kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak agresif tedavi gerekebilir. Asidoz mevcut olduğunda da hiperkalseminin etkilerini büyütebilir. (26)

Parenteral sıvılar, furosemid, sodyum bikarbonat, glukokortikosteroidler veya bunların kombinasyonları çoğu durumda hiperkalseminin şiddetini etkili bir şekilde azaltacaktır. Hiperkalsemi tedavisi endike olduğunda, parenteral sıvılarla hacim genişlemesi tercih edilen ilk tedavidir. Sodyum bikarbonat infüzyonu, hiperkalseminin akut veya kriz yönetiminde yardımcı olabilir ve en çok metabolik asidoz mevcut olduğunda yardımcı olabilir. (26)

Patolojik hiperkalsemili vakaların çoğu, hızla teşhis edilen ancak kolayca tedavi edilemeyen malignite ile ilişkilidir. İzole neoplazmaların tam eksizyonu hiperkalsemiyi iyileştirecektir, ancak yaygın metastazı veya çok merkezli neoplazisi olan hastalarda tümör yükünün büyüklüğünü ve ilişkili serum kalsiyum konsantrasyonunu azaltmak için kemoterapi, radyasyon tedavisi ve immünoterapi gerekli olabilir. (26)

Amfoterisin B ve ketokonazol ile antifungal tedaviler, enfeksiyöz ajan yok edildiğinden köpeklerde artan serum kalsiyum konsantrasyonunu etkili bir şekilde düşürür. Sıvı hacmi replasmanından sonra mineralokortikoidler ve glukokortikoidler ile replasman tedavisi, hipoadrenokortisizm ve ilişkili hiperkalsemi için kesin tedavi sağlar. Hipervitaminoz D ve hiperkalsemi vakalarında tüm D vitamini takviyesini durdurmak, zehirlenmenin dış nedenini ortadan kaldırır, ancak aşırı D vitamini vücut depoları bir süre hayvanı zehirlenmeye devam edebilir. (26)

Azalan glomerüler filtrasyon yoluyla hemokonsantrasyon, idrar Ca atılımını azaltır. Birçok nedenden dolayı %0,9 Sodyum (Na) klorür içeren agresif diürez önerilir. Hipervolemiden kaçınmak için dikkat edilmeli ve serum Na seviyeleri yakından takip edilmelidir. Hızlı hacim genişlemesi pulmoner ödem gelişmesine neden olabilir. Şiddetli hipernatremi, hücresel dehidratasyona ve hipotonik ensefalopatiye neden olur. İdeal olarak, santral venöz basıncın ve

serum Na seviyesinin seri ölçümleri başlangıçta 6-8 saatte bir yapılmalı ve daha sonra hastanın durumuna göre belirlenmelidir. (3)

Loop diüretiklerinin kalsiüretik etkisi iyi bilinmektedir. İyi hidrate hastalarda, üriner Ca atılımını desteklemek ve hipervolemi olasılığını azaltmak için furosemid kullanımı hiperkalsemik hastalarda faydalı olabilir. (3) Furosemidin idrar söktürücü etkisi, idrarda kalsiyum kaybını artırır, ancak tüm diüretiklerin kullanımını kalsiürez takip etmez. Özellikle tiyazidler, hiperkalsiüriye neden olduklarından ve hiperkalseminin büyüklüğünü potansiyel olarak artırabileceklerinden kullanılmamalıdır. (26) Hemokonsantrasyon kalsiürezi önleyeceğinden hastanın dehidrate olmamasına dikkat edilmelidir. (3)

Glukokortikosteroidler, lenfoma, hipervitaminoz D veya hiperadrenokortisizm olan hayvanlarda kalıcı hiperkalseminin şiddetinde önemli bir azalmaya katkıda bulunabilir. (26) Diğer neoplazmaların veya primer hiperparatiroidizmin tedavisi için kullanımları sınırlıdır. (3) Etkilerini genel olarak kemik rezorpsiyonunu azaltarak, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve renal kalsiyum atılımını artırarak gösterirler. (26) Kortikosteroid uygulaması, osteoklast olgunlaşmasının inhibisyonu yoluyla azalmış kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanır. (3) Glukokortikoidler, Ca'un bağırsaklardan emilimini ve kemiklerden rezorpsiyonunu azaltır ve böbreklerde Ca atılımında artışa yardımcı olurlar. (19) Aynı zamanda kemikte bulunan kalsitriol reseptörlerinin sayısını da azaltır. (3)

3.5.2. İkincil Tedavi Seçenekleri

Kalsitonin, osteoklastların aktivitesini ve oluşumunu azaltarak hiperkalsemi tedavisinin yönetiminde yardımcı olabilir. (26) Ancak kalsitonin tedavisinin pahalı ve etkisinin kısa süreli olması, kullanılabilirliğini sınırlayabilir. (3) Bununla birlikte veteriner hekimlikte kalsitonin kullanımına ilişkin raporlar eksiktir. (26)

Kedi ve köpeklerde hiperkalsemi tedavisinde bifosfonatların kullanımı son on yılda daha yaygın hale gelmiştir. (3) İnsanlarda hiperkalseminin kronik tedavisi için kullanılmışlardır ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engelledikleri düşünülmektedir. (26) Bisfosfonatlar, osteoklastik aktivitenin inhibisyonu ve apoptozun indüklenmesi yoluyla serum Ca düzeylerini düşürmektedirler. (3) Yapılan bir çalışmada, primer hiperparatiroidizmi olan bir köpek yavrusu, bifosfonatlar kullanılarak başarıyla tedavi edilmiştir. (26)

Hiperkalsemik bir kriz sırasında, EDTA, dolaşımdaki kalsiyum ile birleşerek, daha sonra renal atılıma uğrayan çözünen bir kompleks oluşturmak üzere, infüze edilebilir. Bu tedavi, diğer tedavi yöntemlerinin etkili olması ve serum kalsiyumunu güvenli bir şekilde düşürmesi için zaman tanımak üzere

kullanılmaktadır. Ancak EDTA, nefrotoksik olduğu için bu tedavi en kötü durumlar için saklanmalıdır. (26)

Hemodiyaliz veya kalsiyum içermeyen diyalizat ile periton diyalizi, diğer yöntemler başarısız olduğunda serum kalsiyum konsantrasyonlarını düşürmek için kullanılabilir. Diyaliz, özellikle hiperkalsemiye bağlı ciddi intrinsik böbrek yetmezliği olan hayvanlarda yararlı olabilir. (26) Ancak maliyetinin fazla olması ve ulaşımının zor olması, kullanımı için sınırlamalar getirmektedir. (3)

Ne yazık ki, tüm hiperkalsemi türlerine karşı etkili tek veya kombinasyon tedavi protokolü yoktur; sonuç olarak, tedaviler her hasta için ayrı ayrı uyarlanmalıdır. (21)

3.6. Prognoz

Hiperkalseminin patolojik olmayan veya geçici nedenlerinin prognoz üzerinde minimal etkisi vardır. Kronik böbrek yetmezliği ve neoplazisi olan hastaların prognozu kötüdür. Eşzamanlı hastalığın varlığı da morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir. (3)

4. Hipokalsemi

Hipokalsemi, serum total kalsiyum düzeyinin köpeklerde 8,0 mg/dL'den ve kedilerde 7,0 mg/dL'den düşük olması olarak tanımlanır. Serum iCa konsantrasyonunda ise, hipokalsemi genellikle köpeklerde 5,0 mg/dL'den (1.25 mmol/L) ve kedilerde 4,5 mg/dL'den (1.1 mmol/L) düşük bir konsantrasyon olarak tanımlanır. (17) Bununla beraber, en doğru sonuçlar için iyonize kalsiyum değerleri baz alınarak, total kalsiyum değerlerindeki değişiklikler göz önüne alınarak düzeltmelerin yapılması önerilmektedir. Ayrıca, hipotalbüminemi nedeniyle hatalı düşük kalsiyum düzeyleri, iyonize kalsiyum değerinin ölçülmesiyle ekarte edilmelidir. (1)

Günümüzde hipokalsemi, köpeklerde ve kedilerde giderek daha fazla tanınan, önemli bir elektrolit bozukluğudur. (29) Klinik bir çalışmada köpeklerin serum biyokimyasal profillerinin %13,5'inde gözlenmiştir. (17) Teşhis edilemezse veya yönetilemezse hipokalsemi, acil müdahale gerektiren ciddi klinik belirtilere neden olabilir. Bu nedenle, tüm kritik hasta köpeklerde ve kedilerde iyonize kalsiyum konsantrasyonunun rutin ölçümü önerilir. (29)

4.1. Etiyoloji

Hipokalseminin ortaya çıkmasında birçok neden sayılabilir. Hipokalsemi; paratiroid hastalığı, vücutta kalsiyumun yeniden dağılımına neden olan bozukluklar, kalsiyum veya D vitamini kaynaklı beslenme eksikliği

veya D vitamini eksikliği ile ortaya çıkabilir. Hipokalsemi ile ilişkili bozukluklar arasında hipoparatiroidizm, eklampsi, fosfat lavman toksisitesi, hipoalbuminemi, pankreatit, bağırsakta emilim bozuklukları, beslenmeyle ilgili ikincil hiperparatiroidizm, böbrek hastalığı, sepsis, tümör lizisi, etilen glikol toksisitesi, rabdomiyoliz, yetersiz beslenme, hipovitamin D, sitratlı kan ürünleri ile transfüzyonlar ve hipomagnezemi yer alır. (30)

Eklampsi, periparturient dönemde ortaya çıkan akut, yaşamı tehdit eden bir hipokalsemidir. Eklampsi, köpeklerde ve kedilerde hipokalseminin en yaygın nedenlerinden biridir. (31) Eklampsili köpeklerde hipokalseminin nedeni bilinmemektedir. (32)

Tahmin edilen nedenler arasında paratiroid bezi atrofisi, düşük kalsiyum diyetleri, laktasyon yoluyla fazla kalsiyum kaybı ve fetal iskelet ossifikasyonu sırasında fetal kalsiyum drenajı yer alır. (32)

Kalsiyumu bağlayan şelat ajanlarının (EDTA, sitratlar, fosfatlar ve oksalatlar) kullanımı da hipokalsemiye yol açabilir. (30) Pankreatitli 24 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, kedilerin %58,3'ü hipokalsemikti. (33) Başka bir çalışmada 58 septik köpekte hipokalsemi insidansının %24 olduğu rapor edilmiştir. (34) Diğer bir çalışmada ise etilen glikol intoksikasyonundan sonra köpeklerin %44'ünde ve kedilerin %50'sinde total hipokalsemi olduğu görülmüştür. (29)

4.2. Patogenez

Hipokalsemi, kalsiyumun kemik mobilizasyonu azaldığında, iskelette kalsiyum birikimi arttığında, idrarla kalsiyum kayıpları arttığında, kalsiyumun gastrointestinal absorpsiyonu azaldığında, kalsiyum hücre içinde yer değiştirdiğinde veya bu mekanizmaların kombinasyonunun bir sonucu olarak gelişir. İyonize kalsiyum konsantrasyonu, PTH konsantrasyonu ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük iCa ve düşük PTH konsantrasyonları olan hastalarda mutlaka hipoparatiroidizm şüphesi vardır. PTH artışı olan hipokalsemik hastalar, paratiroiden bağımsız hipokalsemiye sahip olarak sınıflandırılır. Paratiroiden bağımsız hipokalsemi vakalarında, kalsiyumun diğer vücut boşluklarına yeniden dağılımından, aşırı fosfor etkilerinden veya D vitamini eksikliklerinden hipokalsemi oluşur. (17)

4.3. Klinik Belirtiler

Hipokalsemi ile ilgili klinik belirtiler, altta yatan nedene bakılmaksızın aynıdır. Düşük serum iCa konsantrasyonu, hipokalseminin birçok klinik belirtisinden sorumlu olan nöromusküler dokunun uyarılabilirliğini artırır.

iCa konsantrasyonunda hafif düşüş olan hayvanlar belirgin klinik belirtiler göstermeyebilir. Akut hipokalsemi gelişimi genellikle şiddetli klinik belirtilerle ilişkilidir. En şiddetli formlarında hipokalsemi, dolaşım etkileri (örn., hipotansiyon ve azalmış miyokard kontraktilesi) ve solunum kaslarının felcinden kaynaklanan solunum durması sonucu ölüme neden olabilir. 4,0 mg/dL'den düşük serum tCa konsantrasyonu, özellikle serum kalsiyum konsantrasyonundaki düşüş hızlıysa, sol taraflı miyokard yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. (17) Diğer elektrolit ve asit-baz anormallikleri, hipokalsemi belirtilerini büyütebilir veya azaltabilir. (27)

Hipokalsemili köpeklerdeki klinik belirtiler arasında genellikle nöbetler, fasikülasyonlar, kas krampları ve davranış değişiklikleri (örn. huzursuzluk, saldırganlık, uyarılara karşı aşırı duyarlılık) yer alır. (27) Nöbetler genellikle fokal kas titremeleri olarak başlar. Bazı köpeklerde nöbetler 60 saniye kadar kısa veya 30 dakika kadar uzun olabilir. (17)

Pireksi (ateş), nöbetli veya nöbetsiz artan kas aktivitesinden kaynaklanabilir. Uyuşukluk ve güçsüzlük hastaların yaklaşık %33'ünde görülür ve hipoparatiroidizmi olan hayvanlarda PTH eksikliğine bağlı hiperkalsiüriden kaynaklanan böbrek hasarının (nefrokalsinoz) bir sonucu olarak vakaların yaklaşık %25'inde poliüri ve polidipsi görülür. (17) Etkilenen köpek ve kedilerde katarakt meydana gelebilir. Aynı zamanda kedilerde üçüncü göz kapağı prolapsusu görülebilir. (27) Taşikardi ve elektrokardiyografik anormallikler (artmış QT intervali) ile de karşılaşılabılır. İnsanlarda da hipokalsemi sırasında hem hipertansiyon hem de hipotansiyon bildirilmiştir. (17)

Anoreksiya ve uyuşukluk genellikle hipokalseminin birincil belirtileri olarak kabul edilmez, ancak tiroidektomi sonrası kalsiyum infüzyonu sırasında kedilerde her iki belirti de azalır, bu da hipokalsemi ile bu belirtiler arasında bir ilişki olduğunu düşündürür. (17)

4.4. Diağnoz

4.4.1. Fiziksel muayene bulguları / Anamnez

Hipokalseminin klinik belirtileri, toplam serum kalsiyumu 6,0 mg/dL (1.5 mmol/L) veya iyonize kalsiyum 3,2 mg/dL (0.8 mmol/L) altına düşene kadar belirgin olarak mevcut değildir. Toplam kalsiyum seviyeleri 4,5 mg/dL (1.13 mmol/L) ve altına düştüğünde hayvanın yaşamını tehdit edici olarak kabul edilir. (35) En yaygın klinik belirtiler arasında tremorlar, fasikülasyonlar, kas krampları, sertlik, huzursuzluk, agresyon, aşırı duyarlılık, konfüzyon ve nöbetler bulunur. Diğer klinik belirtiler arasında nefes nefese kalma, anoreksiya, uyuşukluk, poliüri, polidipsi, hipotansiyon, taşikardi ve bradikardi yer alır.

Ayrıca kedilerde üçüncü göz kapağı bezinin prolapsusu görülebilir. Ek klinik belirtiler, hipokalseminin altta yatan nedeni ile ilişkili olabilir. (30)

4.4.2. *Biyokimya Paneli*

Toplam serum kalsiyum seviyeleri azalır. Bununla birlikte, kalsiyumun biyolojik olarak aktif formu olmasından dolayı iyonize kalsiyum seviyelerini ölçmek daha doğrudur. (30) Özellikle böbrek hastalığı olan hastalarda toplam serum ve iyonize kalsiyum arasında önemli farklılıklar meydana gelebilir. (36) Altta yatan hastalık nedenine bağlı olarak diğer biyokimya anormallikleri mevcut olabilir. (30) Heparinize plazma veya tam kanda iyonize kalsiyum seviyelerinin seruma kıyasla daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. (30)

4.4.3. *Diğer Testler*

İdrar tahlili, paratiroid hormon tahlilleri, D vitamini tahlilleri ve görüntüleme teknikleri olmak üzere hipokalseminin nedenlerini değerlendirmek için diğer testlerden yararlanılabilir. (30)

4.5. *Tedavi*

Hipokalsemi, acil müdahale gerektiren klinik olarak önemli bir bozukluktur. Hipokalsemi tedavisi altta yatan bozukluğa yönelik olmalıdır. (16)

Hastada nöromusküler irritabilite semptomları mevcutsa ve fizik muayenede karpopedal spazm ortaya çıkarsa, hipokalseminin belirti ve semptomları azalınca kadar intravenöz kalsiyum tedavisi endikedir. (16) Kalsiyum takviyesi, iCa düzeyi 1.0 mmol/L'den düşük olan kritik hastalarda düşünülmelidir. (37) Hipokalsemi olan kritik hastaların acil tedavisi için, %10 kalsiyum glukonat intravenöz (IV) infüzyonları uygulanır (30,15). 0.5-1.5 mL/kg %10 kalsiyum glukonat yavaş IV infüzyonu 20-30 dakikada verilebilir. (30) İnfüzyon sırasında süreklielektrokardiyografik izleme önerilir. (37) Bradikardi ve erken ventriküler kasılmalar meydana gelirse, infüzyon durdurulmalıdır. Normokalsemiyi korumak için sabit bir hızda kalsiyum IV infüzyonu da kullanılabilir. (30) Yeterli takviyeyi sağlamak ve iyatrojenik hiperkalsemiyi önlemek için iCa konsantrasyonları gün içinde kontrol edilmelidir. (29)

Uzun süreli takviyeye ihtiyaç duyan hastalar için oral kalsiyum ve kalsitriol takviyesi de düşünülebilir. (29,15) Kalsiyum karbonat, kalsiyum laktat, kalsiyum klorür ve kalsiyum glukonatin tümü oral formda mevcuttur. Kalsiyum karbonat en sık kullanılan oral kalsiyum takviyesidir. (35) Kalsiyum tuzları içeren sıvılar, deri nekrozuna ve apse oluşumuna neden olabileceğinden deri altına verilmemelidir. (30)

Hipomagnezemi, hipokalsemisi olan kritik hastalarda sık görülen bir eşzamanlı bulgudur. Magnezyum, PTH ve D vitamini aktivitesi üzerindeki etkilerinden dolayı kalsiyum düzenlenmesinde önemlidir. (37) Bu nedenle hipomagnezemi ile ilişkili hipokalsemide magnezyum takviyesi de gereklidir. (16) Magnezyum, %50 magnezyum sülfat çözeltisi şeklinde intramüsküler olarak verilebilir. (38) İyatrojenik hiperkalsemi, böbrek yetmezliği olan hastalar dışında, uygun takviye ile nadir görülür. (29) Diğer destekleyici ilaçlar, altta yatan nedene bağlı olarak değişir. (30)

4.6. İzleme ve Prognoz

İyonize kalsiyum seviyelerinin ölçümü normale dönene kadar tekrarlanır ve ardından normokalseminin korunmasını sağlamak için periyodik olarak tekrarlanır. (30)

Prognoz, hipokalseminin ciddiyetine ve altta yatan nedene bağlı olarak değişir. (30) Total serum kalsiyumu seviyesi 4,5 mg/dL (1.13 mmol/L) altında olan hastalarda hipokalsemi nedeniyle yaşamı tehdit eden anormallikler gelişebilir. (35) Hipokalseminin varlığı bazı bozukluklar için prognostik bir göstergedir. (30)

58 septik köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, hospitalizasyon sırasında ölen köpeklerde, taburcu edilen köpeklere kıyasla daha şiddetli iyonize hipokalsemi görülmüştür. (34) 141 kritik hasta köpek üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, iyonize hipokalsemi varlığının daha uzun hospitalizasyon ile ilişkili olduğunu ancak sağkalımı azaltmadığını göstermiştir. Travma geçirmiş köpekler üzerinde yapılan diğer bir çalışma, iyonize hipokalseminin olumsuz bir prognostik gösterge olduğu rapor edilmiştir. (39)

5. Sonuç

Sonuç olarak kalsiyum, kedi ve köpeklerde çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynayan ve vücutlarında en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Kalsiyum metabolizmasında önemli rol oynayan başlıca hormonlar paratiroid hormonu (PTH), kalsitriol ve kalsitonindir. Hedef organlarını ise bağırsak, böbrek ve kemik iliği oluşturur.

Hiperkalsemi ve hipokalsemi, kedilerde ve köpeklerde klinik açıdan en önemli kalsiyum metabolizması bozukluklarından. Hipokalseminin en sık nedenleri PTH ve D vitamini eksiklikleri iken, hiperkalseminin en sık nedenleri primer hiperparatiroidizm ve malignitelerdir. Hiperkalseminin tedavisi, birincil nedenin tanımlanması ve düzeltilmesiyle sağlanır, ancak çoğu durumda parenteral sıvılar, furosemid, sodyum bikarbonat, glukokortikosteroidler veya

bunların kombinasyonları hiperkalseminin şiddetini etkili bir şekilde azaltır. Hipokalsemi, acil müdahale gerektiren klinik olarak önemli bir elektrolit bozukluğudur. Hipokalsemi tedavisi altta yatan bozukluğa yönelik bir şekilde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Hancı V, Özbilgin Ş. Kalsiyum Dengesi Bozuklukları: Hipokalsemi-Hiperkalsemi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2018; 12(1): 43-58.
2. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 23-30.
3. Daniels E, Sakakeeny C. Hypercalcemia: Pathophysiology, Clinical Signs and Emergent Treatment. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015; 51: 291-299.
4. Dener B, Yıldırım H. Böbrek Yetmezliklerinde Kalsiyum Metabolizması Değişiklikleri ve Olası Riskleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019; 8(4): 444-450.
5. Schenck PA. Calcium Homeostasis in Thyroid Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*. 2007; 37: 693-708.
6. Fan TM. Hypercalcemia in Dogs and Cats. *Clinician's Brief*, 2007; 5: 23-27.
7. Skelly BJ. Primary Hyperparathyroidis. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editörler. *Textbook Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8. ed. St Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017: 4169- 4189.
8. Rosol TZ, Capen CC. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus and magnesium metabolism in animals. *Vet Clin N Am-Small*. 1996; 26(5): 1155-1184.
9. Cline J. Calcium and Vitamin D Metabolism, Deficiency, and Excess. *Top Companion An Med*. 2012; 27: 159-164.
10. Schenck PA, Chew DJ. Calcium: total or ionized? *Vet Clin N Am-Small*. 2008; 38: 497-502.
11. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021;13(1).
12. Salehi M, Leung-Pineda V. Disorders of calcium and phosphate metabolism in infants and children. *Biochem Mol Basis Pediatr Dis*. 2012; 379-410.
13. Kestenbaum B, Drueke TB. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. *Compr Clin Nephrol*. 2014; 5: 124-142.
14. Sarkar P, Kumar S. Calcium sensing receptor modulation for cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(8): 3561-3568.

15. Barber P. Disorders of calcium homeostasis in small animals. In Practice. 2001; 23(5) :262-269.
16. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Wilson, JD, Foster, DW, Kronenberg, HM, Larsen, PR, (Eds). Williams Textbook of Endocrinology, p: 1155-1209.
17. Schenck PA, Chew DJ, Nagode LA, Rosol TJ (2012). Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. Chapter 6. DOI:10.1016/B0-72-163949-6/50009- 6
18. Cengiz F. Paratiroid Hormon İlişkili Protein. J Fac Vet Med. **2000**; 163-168.
19. Koenhemsı L, Gönül R, Or ME. Kedi ve Köpeklerde Paraneoplastik Hiperkalsemi. Harran Üniv Vet Fak Derg. 2012; 1(2): 125-129.
20. de Brito Galvão JP, Schenck PA, Chew DJ. A Quick Reference on Hypercalcemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2016;47(2):241-248.
21. Chew D, Schenck PA. Hypercalcemia in Cats. Rand J, editör. Clinical Endocrinology of Companion Animals. 1th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013:373-384.
22. Lucas P, Lacoste H, Lorimier LP, Fan TM. Managing paraneoplastic hypercalcemia in dogs and cats. Vet Med. 2007; 314-331.
23. Bergman PJ. Paraneoplastic Hypercalcemia. Top Companion Anim Med. 2012; 27: 156-158.
24. Coady M, Fletcher DJ, Goggs R. Severity of ionized hypercalcemia and hypocalcemia is associated with etiology in dogs and cats. Front Vet Sci. 2019;6(276):1-10.
25. Midkiff AM, Chew DJ, Randolph JF, Center SA, Dibartola SP. Idiopathic hypercalcemia in cats. J Vet Intern Med. 2000; 14(6): 619-626.
26. Chew DJ, Carothers M. Hypercalcemia. Vet Clin N Am-Small. 1989; 19: 265-287.
27. de Brito Galvão JF, Parker V, Schenck PA, Chew DJ. Update on feline ionized hypercalcemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017;47(2):273-292.
28. Savary KCM, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991–1997). J Vet Intern Med. 2000; 184–189.
29. Holowaychuk MK. Hypocalcemia of critical illness in dogs and cats. Vet Clin N Am-Small. 2013; 43: 1299-1317.
30. Rothrock K. Veterinary Information Network. Hypocalcemia (Canine). <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx-?pid=607&id=5685896>. Erişim Tarihi 28 Mayıs, 2022.

31. Davidson AP. Reproductive Causes of Hypocalcemia. *Top Companion An Med.* 2012; 27: 165-166.
32. Drobatz KJ, Casey KK. Eclampsia in dogs: 31 cases (1995-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217(2): 216-219.
33. Dias C, Carreira LM (2015). Serum ionised calcium as a prognostic risk factor in the clinical course of pancreatitis in cats. *J Feline Med Surg.* 2015; 17(12): 984-90.
34. Luschini MA, Fletcher DJ, Schoeffler GL. Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007). *J Vet Emerg Crit Care.* 2010; 20(4): 406-12.
35. Schenck PA, Dennis JC. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can J Vet Res.* 2010; 74(3): 200-213.
36. Schenck PA, Chew DJ. Calcium: total or ionized? *Vet Clin N Am-Small.* 2008; 38: 497-502.
37. Holowaychuk MK, Hansen BD, DeFrancesco T. Ionized hypocalcemia in critically ill dog. *J Vet Intern Med.* 2009; 23(3): 509-13.
38. Koves IH, Ness KD, Nip ASY, Salehi P (2018). Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism. In Avery's Diseases of the Newborn. 2018; 1333-1350.
39. Holowaychuk MK, Monteith G. Ionized hypocalcemia as a prognostic indicator in dogs following trauma. *J Vet Emerg Crit Care.* 2011; 21(5): 521-30.

BÖLÜM XVI

KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT

Canine Atopic Dermatitis

Durmuş Fatih BAŞER¹ & Zülal YALÇINKAYA²

¹(Dr. Öğr. Gör.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

E-mail: dfbaser@aku.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4272-9011

²(Dokt. Öğr.), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

E-mail: zulalyalcinkaya@hotmail.com

ORCID: 0009-0006-3686-2114

1. Giriş

Atopik dermatit, genetik olarak yatkın köpeklerde görülen, çoğunlukla çevresel alerjenlere karşı oluşturulan IgE antikorlarıyla ilişkili, karakteristik klinik özelliklere sahip, inflamatuvar ve kaşıntılı bir alerjik deri hastalığıdır. Bu tanım, American College of Veterinary Dermatology (ACVD) tarafından 2001’de yapılan atopik dermatit tanımının 2006’da revize edilmiş halidir. Önceki tanımda, tüm atopik dermatit vakalarının IgE tepkisiyle ilişkili olduğu belirtilmişti. Ancak yapılan çalışmalar, etkilenen bazı köpeklerde, atopik dermatitin klinik belirtilerinin bulunduğunu ancak alerjenlere karşı ölçülebilir IgE düzeyinin olmadığını gösterdiği gösterdi. (7)

2. Klinik Özellikler

Köpeklerde atopik dermatit, genellikle 6 ay ile 6 yaş arasındaki hayvanlarda gözlemlenebilen bir hastalıktır. Herhangi bir ırkta ortaya çıkabilir, ancak bazı ırkların bu duruma daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle Labrador Retriever, Golden Retriever, Alman Çoban Köpeği, Bulldog, Pug, Boxer, West

Highland White Terrier, Cocker Spaniel, İrlanda Setter gibi köpek ırkları, atopik dermatit açısından daha yüksek bir predispozisyon gösterebilirler. Bu ırkların yatkınlığı buldukları coğrafi bölgelere göre değişebilir. (6,23)

Hastalık, değişken düzeylerde kaşıntı ile başlar. Buna deri ve kulak lezyonları eşlik edebilir. Bu kaşıntı alerjene bağlı mevsimsel olabilir veya olmayabilir. Kaşıntı çoğunlukla, ayaklar, flank bölgesi, aksilla bölgesi, yüz, kulaklar ve kasık bölgesinde görülür. Göz yaşı akıntısı, oküler konjesyon ve nadiren rhinitis (inhalen alerjenlere tepki) görülebilmektedir.

Hastalığın primer lezyonları, eritramatöz maküller ve küçük papüllerdir. Çoğu zaman self-travmaya bağlı ekskoriasyonlar, alopesi, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon primer lezyonlara eşlik eder. Sekonder piyoderma, malessezia dermatit ve otitis eksterna atopik dermatitli köpeklerde çok sık görülmektedir. (7)

3. Tanı

Atopik dermatitin teşhisi, laboratuvar testlerinden ziyade, hastanın klinik belirtilerine, karakteristik özelliklerine ve hastalığın geçmişine dayanır. (7) Son yıllarda, alerjen spesifik IgE tespit eden serolojik veya intradermal testlerin kullanılmasının gereksiz olduğu konusunda bir uzlaşma oluşmuştur. (7) Atopik dermatite spesifik bir dermatohistopatolojik bulgu bulunmamaktadır. Favrot ve ark. (2010) büyük bir hasta popülasyonuna sahip ve patognomik bir özelliği bulunmayan bu hastalık için, klinik özellikleri belirlemek, gıda kaynaklı ve gıda kaynaklı olmayan vakalar arasında ayırım yapmak amacı ile bir dizi tanı kriterleri geliştirmiştir (Tablo1) (22)

Tablo 1: Favrot kriterleri (22)

1	Kaşıntının başlangıcının 3 yaştan küçük yaşta başlaması
2	Steroidlere yanıt veren kaşıntı
3	Ön ayakların etkilenmesi
4	Kulak kenarlarının etkilenmiyor oluşu
5	Çoğunlukla evde bakılıyor olması
6	Başlangıçta lezyonel olmayan kaşıntının varlığı
7	Etkilenen kulak kepçesi
8	Etkilenmemiş dorso-lumbal bölge

Hastada bu kriterlerden beşinin bulunması, atopik dermatitli köpekleri, atopik dermatiti olmayan, kronik veya tekrarlayan kaşıntısı olan köpeklerden

ayırmak için, %85'lik bir sensitiviteye ve %79'luk bir spesifiteye sahip bir tanı kriteri olarak kullanılabilir. Altıncı bir parametrenin eklenmesi ise spesifiteyi %89'a yükseltirken, sensitiviteyi %58'e düşürür. (22)

4. Köpeklerde Atopik Dermatitin Yönetimi

Terapötik stratejiler, genellikle semptomların etkili bir şekilde kontrol edilmesine odaklanır, tanımlanabilen ve müdahale edilebilir faktörlerin üzerinde titizlikle durulmalıdır. Bu faktörler arasında ekto parazitlerin kontrolü, ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarının tedavisi ve diyet ile bağlantılı aşırı duyarlılığa müdahale etmek gibi unsurlar yer almaktadır.

Her bir hasta için bireyselleştirilmiş tedavi planları oluştururken, hastanın özel ihtiyaçları ve hastaya spesifik tetikleyici faktörler dikkate alınmalıdır. Ayrıca atopik dermatiti olan köpeklerde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için onaylanmış bir araç olarak önerilen CADES-3 tablosunu düzenli kontrollerde doldurup saklamak, hastanın izlenmesi ve oluşturulan tedaviye yanıtın ne düzeyde olduğunun saptanmasında fayda sağlayabilir. (17) Bu tür yaklaşımlar, semptomların etkili bir şekilde yönetilmesini sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artırılmasına yardımcı olmaktadır.

4.1. Hasta Sahibinin Bilgilendirilmesi

Hasta sahibi, uzun süreli tedavi protokollerinin gerekliliklerine uyum sağlayabilecek anlayışa sahip olmalıdır. Anamnez formunun hasta sahibi tarafından doldurulması, hasta sahibine evde semptomları günlük takip edebileceği formların verilmesi, hasta yakınının hastalığın ciddiyetinin ve öneminin farkına varmasını sağlayarak tedavi sürecine katılımını artırabilir. (6) Tanı ve tedavi aşamaları, detaylı bir şekilde hasta sahibi ile paylaşılmalı ve prognoz hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Özellikle yaşam boyu nüksetme olasılığı gibi önemli konular vurgulanmalıdır. Bu yaklaşım, hasta sahibinin tedavi planına tam olarak katılımını ve iş birliğini sağlayarak tedavi başarısını artırabilir.

4.2. Sekonder Enfeksiyonlar

Tedavi sürecinde pruritusu sekonder gelişen bakteriyel veya maya enfeksiyonları uygun şekilde tedavi edilmelidir. Son yıllarda primer enfeksiyonun uygun şekilde saptanıp tedavi edilmemesi dirençli enfeksiyonlarda artışa ve salgınlara neden olmuştur. Metisilin dirençli Staphylococcus Aureus (MRS) enfeksiyon riski taşıyan hastaların ve ailelerinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü bu enfeksiyon zoonotik potansiyelin yanı sıra ters zoonotik bir bulaş riskini

de beraberinde getirir. Bu nedenle hasta sahipleri, aile üyeleri ve pet hayvanları arasında bakteri transferinin kısıtlanmasına ve uygun ilaçların uygulanmasına yönelik agresif tedaviyi kabul etmelidir. (6)

Antibiyotik seçimi için mutlaka bakteri kültürü ve antibiyogram yapılmalıdır. Bununla birlikte MRS şüpheli hastalarda steroid kullanımından da kaçınılmalıdır.

4.3. Kaşıntının Yönetimi

Akut alevlenme yaşayan hayvanlarda profilaktik ektoparazit tedavisinin sağlanması kritik önem taşır. Vakanın şiddetine bağlı olarak, uygun şampuanlarla (irrite etmeyen, antibakteriyel, antifungal, lipid kompleksi içeren) 2 ila 7 günde bir tedavi uygulanabilir. Metil-prednizolon, 0,2 ila 0,8 mg/kg dozunda, 24 ila 48 saatte bir ve mümkün olduğunca azalan doz ve sıklıkta kullanılabilir. Güçlü ve uzun etkili enjektabl steroidlerin, uzun süreli kullanımda immunodepresif ve immünsüpresif etkilerinden ötürü tercih edilmemesi önerilir. (6)

Köpeklerde alerjik dermatit ile seyreden tüm hastalıkların tedavisinde kullanımı onaylanmış, Janus kinaz (JAK) inhibitörü olan Oclacitinib, sitokinleri inhibe ederek antialerjenik, antiinflamatuvar ve antipruritik etkinlik sağlar. (13) Semptomları azaltmak için en fazla 14 gün boyunca kullanılabilir. Uzun süre kullanımda etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamakla birlikte, yüksek dozda ve sıklıkta uygulandığında şiddetli otit, sistit, maya enfeksiyonları, ishal ve pododermatit gibi yan etkileri rapor edilmiştir. (15)

Siklosporin, akut durumlarda prednizolonla birlikte uygulanabilir. Etki gösterebilmesi için ilk 4-6 hafta boyunca günde bir kez 5 mg/kg dozunda uygulanması gereklidir. Daha sonra doz sıklığı 48-72 saatte bire düşürülebilir. Steroidlerde olduğu gibi, minimal doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. (6)

Lokivetmab, köpeklerde atopik dermatit semptomlarını kontrol etmek için kullanılan immunoterapötik bir monoklonal antikordur. Lokivetmab, köpeklerde kaşıntı ve diğer atopi semptomlarına neden olan ve bir protein olan IL-31'i hedef alır. IL-31, derideki sinir uçlarını uyaran ve kaşıntı hissine neden olan bir sitokin olarak da bilinir. Lokivetmab, IL-31'i hedef alarak, kaşıntı sinyallerinin iletilmesini bloke eder ve bu da köpeğin rahatlamasına ve semptomların azalmasına yardımcı olur. Ticari olarak enjektabl formda sunulur ve genellikle 4 ila 8 hafta arasında bir süre boyunca etkilidir. (19,20)

Antihistaminiklerin köpeklerde antipruritik etkileri ve optimal dozları hakkında sınırlı klinik veri mevcuttur. Atopik dermatitin şiddetli nökslerinde antihistaminikler önerilmez, fakat hızlı etkili olmaları, ekonomik olmaları ve yan etkilerinin az olması nedeniyle hafif alevlenmelerde kullanılabilirler. Özellikle

kullanılan ilaç dozlarını azaltmak için multimodal tedavi yaklaşımlarında kortikosteroidler de dahil olmak üzere uzun süreli tedavi için diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. (16)

Atopik dermatit alevlenmelerinde gıda alerjenleri önemli bir tetikleyici olabilir. Gıda alerjenlerine karşı spesifik IgE tespit eden ancak etkinliği şüpheli olan serolojik testler mevcut olmakla beraber gıda alerjisi teşhisi için en güvenilir yöntemin eliminasyon diyeti olduğu savunulmaktadır. (18) Bu test, daha önce hayvan tarafından tüketilmemiş ve genellikle hidrolize protein içeren bir diyetle yapılır. Uygun bir diyet seçimi için, hayvanın bakımını üstlenen kişilerden detaylı bir diyet geçmişi alınır. Ticari diyet istenmeyen protein kaynakları ile çapraz bulaş riski vardır. Bu nedenle, hidrolize protein kaynağı içeren reçete diyetler sıklıkla tercih edilir. Ancak, reçete mamalardaki kullanılan koruyucular hipersensitiviteye yol açabilir. Bu gibi durumlarda, ev yapımı dengeli diyetlere başvurulması gerekebilir. (6) Başarılı bir diyet denemesi için hasta yakınının eğitimi ve uyumu önemlidir. Bu süreci anlamalarına ve olası sorunları ele almalarına yardımcı olmak için düzenli iletişim kurulması faydalı olabilir.

4.4. Alerjen Spesifik Immunoterapi

Atopili köpeklerin %60-75'i immunoterapiye iyiden mükemmelere kadar değişen derecelerde yanıt vermektedir. Klinik iyileşme genellikle terapinin başlangıcından sonraki 3-5 ay içinde görülür. (6) Immunoterapinin temel prensibi, değişen sıklıklarda ve dozlarda alerjeni vücuda vererek, immun sistemin alerjene karşı verdiği reaksiyondaki sensitiviteyi gittikçe azaltmaya dayanır. Spesifik alerjenler, intradermal ya da serolojik (IgE) alerji testi sonucuna göre belirlenir. Tedavide gittikçe azalan sıklıkta uygulanan enjektabl, oral formda hazır preparatlar ya da hastaya spesifik hazırlanmış dilüsyonlar kullanılabilir. (11)

4.5. Esansiyel Yağ Asitlerinin Kullanımı

Cilt bariyeri fonksiyonu, epidermin yapısal bileşiminden kaynaklanmaktadır. İnflamasyon nedeniyle epidermal yapısal değişikliklerin oluşması, su dengesinin bozulmasına ve atopik dermatitin ana klinik özelliklerinden olan kaşıntı ve epidermal su kaybının artmasına neden olur. Epidermal lipidlerin yeniden sağlanmasının cilt bariyeri eksikliklerini tersine çevirebileceği, su dengesini yeniden kurabileceği ve kronik atopik dermatitin insidansını azaltabileceği belirtilmiştir. (21) Formun ÜstüAtopik dermatitli köpekler için özel bir doz belirlenmemiş olsa da FDA (U.S. Food and Drug Administration) yönergelerini takip ederek oluşturulan bir diyet veya kullanılan

takviyeler ile, anti-inflamatuar etkilerinden yararlanılabilir. (21) Tedaviye pozitif etkileri minimum iki ay kullanım sonunda gözlemlendiğinden düzenli kullanım önem arz etmektedir. (7)

4.6. Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımı

Birçok araştırma, bağırsak ve deri arasında derin ve çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Atopik dermatitli köpeklerde, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin, doğal deri florasının ve bariyerinin zayıflamasına, atopik dermatitin alevlenmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu bağlamda, uygun probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı, atopik dermatit tedavisinde ve deri sağlığının iyileştirilmesinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilebilir. (1,2,3)

4.7. Homeopatik Remedilerin Kullanımı

Homeopatik remediler, büyük ölçüde seyreltilmiş doğal maddelerden oluşur ve genellikle su veya alkol içinde bulunurlar. Bu ilaçların hazırlanması, seyreltme ve dinlendirme adımlarını içeren özel bir dizi işleme tabi tutulur. Homeopatik ilaç seçimi, hastanın bireysel özelliklerine, semptomlarına ve genel sağlık durumuna dayanır. Atopik dermatit vakalarında en sık kullanılan remediler, Arsenicum Album ve Apis Mellifica'dır fakat bu remedilere her hasta farklı bir şekilde yanıt verebilir, bu nedenle tedavi hasta ve karakterine yapılan derin bir analiz ile kişiselleştirilmelidir. (4) Homeopatik remedilerin kullanımı tartışmalı olsa da sunulan birçok vakada kaşıntı skorlarında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. (4,5) Yan etkilerinin oldukça az olması ve uygun fiyatlı olması sebebiyle kronik atopik dermatitin yönetiminde alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

4.8. Kannabidiol Kullanımı

Kannabidiol (CBD), kenevir bitkisinden elde edilen bir bileşiktir ve genellikle tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. CBD'nin anti-inflamatuar etkileri, vücuttaki endokannabinoid sistem üzerinden çalışır. Endokannabinoid sistem, vücuttaki birçok süreci düzenleyen bir sistemdir ve inflamasyon da dahil olmak üzere bağışıklık yanıtlarını kontrol etmektedir. 2022 yılında yapılan bir çalışma kannabinoid reseptörlerinin köpeklerdeki atopik dermatitin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini, endocannabinoid sistemin atopik dermatitli köpekler için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini öne sürmektedir. (9) Yapılan diğer bir klinik çalışma ise CBD'nin Tetrahidrokannabinol (THC) içermeyen formunun, köpeklerde atopik dermatit semptomlarını kontrol altına

alabileceği bildirilmiştir. (8) Bu çalışmalar ışığında kronik atopik dermatitin yönetiminde alternatif tedavi seçeneği olarak CBD kullanılabilir.

5. Sonuç

Sonuç olarak, atopik dermatit, köpeklerde sık görülen, inflamatuvar ve kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Bu hastalık genellikle genetik yatkınlık, çevresel alerjenlere maruz kalma ve bağışıklık sistemi disfonksiyonu gibi faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Tanı ve tedavi sürecinde, hasta sahibinin bilgilendirilmesi ve katılımı büyük önem taşır.

Tedavi genellikle semptomların etkili bir şekilde kontrol edilmesi üzerine odaklanmaktadır ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. İmmunoterapi, steroidler, JAK inhibitörleri, siklosporin gibi ilaçlar ve diyet yönetimi gibi çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Ayrıca, esansiyel yağ asitleri, probiyotikler, prebiyotikler, homeopatik remediler ve kannabidiol gibi alternatif tedavi yöntemleri de değerlendirilebilir.

Hastalığın yönetiminde altta yatan asıl tetikleyici nedenlerin üzerinde çalışılması, multidisipliner bir tedavi yaklaşımının benimsenmesi ve tedavinin hasta üzerindeki etkilerin sürekli değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Marsella R. Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *Am J Vet Res.* 2009 Jun;70(6):735-40. doi: 10.2460/ajvr.70.6.735. PMID: 19496662.
2. Marsella R, Santoro D, Ahrens K. Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Vet Immunol Immunopathol.* 2012 Apr 15;146(2):185-9. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.02.013. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22436376.
3. Craig JM. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Vet Med Sci.* 2016 Feb 23;2(2):95-105. doi: 10.1002/vms3.24. PMID: 29067183; PMCID: PMC5645856.
4. Hill PB, Hoare J, Lau-Gillard P, Rybnicek J, Mathie RT. Pilot study of the effect of individualised homeopathy on the pruritus associated with atopic dermatitis in dogs. *Vet Rec.* 2009;164(12):364-370. doi:10.1136/vr.164.12.364.
5. Hamilton D, *Homeopathic Care for Cats and Dogs, USA, North Atlantic Books, 2017.*
6. Hnilica KA, Patterson PA, *Küçük Hayvan Dermatoloji, ABD, Elsevier, 2020.*

7. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010;21(3):233-248. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
8. Mogi C, Yoshida M, Kawano K, Fukuyama T, Arai T. Effects of cannabidiol without delta-9-tetrahydrocannabinol on canine atopic dermatitis: A retrospective assessment of 8 cases. *Can Vet J.* 2022;63(4):423-426.
9. Chiocchetti R, Salamanca G, De Silva M, Gobbo F, Aspidi F, Cunha RZ, Galiazzo G, Tagliavia C, Sarli G and Morini M (2022) Cannabinoid receptors in the inflammatory cells of canine atopic dermatitis. *Front. Vet. Sci.* 9:987132. doi: 10.3389/fvets.2022.987132
10. Hill PB, Hoare J, Lau-Gillard P, Rybnicek J, Mathie RT. Pilot study of the effect of individualised homeopathy on the pruritus associated with atopic dermatitis in dogs. *Vet Rec.* 2009;164(12):364-370. doi:10.1136/vr.164.12.364.
11. Kotnik T. Quality of Life of Allergic Dogs Treated with Allergen-Specific Immunotherapy-A Retrospective Study. *Vet Sci.* 2023;10(2):72. Published 2023 Jan 18. doi:10.3390/vetsci10020072.
12. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition, Elsevier Health Sciences, 2012.
13. Uslu M, Köpeklerin Atopik Dermatitis Hastalığında Etkinliği Bulunan Bazı İlaçlar, Ankara International Congress On Scientific Research, Turkey, 2022.
14. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol.* 2015; 26: 171-179, e35.
15. DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81(3-4):323-329. doi:10.1016/s0165-2427(01)00306-3.
16. Bruet V, Mosca M, Briand A, Bourdeau P, Pin D, Cochet-Faivre N, Cadiergues M-C. Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs. *Veterinary Sciences.* 2022; 9(4):149. <https://doi.org/10.3390/vetsci9040149>.
17. Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2007;18:78-86. doi:10.1111/j.1365-3164.2007.00569.x.

18. Jackson HA. Food allergy in dogs and cats; current perspectives on etiology, diagnosis, and management. *J Am Vet Med Assoc.* 2023;261(S1). doi:10.2460/javma.22.12.0548
19. Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, et al. Efficacy of lokivetmab (ZTS-00103289), an anti-canine IL-31 monoclonal antibody, in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the control of pruritus in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):478-e129. doi:10.1111/vde.12374
20. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, et al. Efficacy and safety of lokivetmab for the control of pruritus in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):478-e129. doi:10.1111/vde.12374
21. Padmanabhan N, Krishnamoorthy G. Therapeutic Relevance of Dietary Ratio of Polyunsaturated Fatty Acids N-6: N-3 in Canine Atopic Dermatitis. *EC Nutrition.* 2017;9(1):36-50.
22. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010 Feb;21(1):23-31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x. PMID: 20187911.
23. Favrot C, (2015). Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. In: 3. Congresso Latinoamericano de Dermatologia Veterinaria, Buenos Aires, Argentina, 26 November 2015 - 27 November 2015. Retrieved from Zurich Open Repository and Archive (ZORA): <https://doi.org/10.5167/uzh-11654>.

BÖLÜM XVII

KEDİLERDE TRIADİTİS HAKKINDA GÜNCEL BİLGİLER

Current Information About Triaditis in Cats

Murat ARIKAN¹ & Ramazan YILDIZ²

¹*Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: arikannmurat@gmail.com
ORCID: 0009-0003-7560-7157*

²*(Doç. Dr.), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye
E-mail: ramazan.yildiz@mehmetakif.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5772-08*

1. Giriş

Kedi triaditi, eşzamanlı pankreatit, kolanjit ve inflamatuvar bağırsak hastalığını (IBD) tanımlar. Bildirilen yaygınlık sevkedilen hastalarda %17-39'dur. Nispeten sık bildirilmesine rağmen, triaditisin gerçek prevalansı ile ilgili literatür ve etiyopatogenezi hala eksiktir. Günümüzde etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalıklarda farklı organların farklı organlardan etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Gerçekten triaditis de olabilir fakat multiorgan inflamatuvar bir hastalığın parçası da olabilir. Kedi gastrointestinal sistem anatomisi de hastalıkta önemli rol oynar. Spesifik olarak, kısa ince bağırsak, yüksek bakteri yükü ve pankreas kanalının anatomik özelliği, duodenal papillaya girmeden safra kanalı ile birleşmesi, hepsi bakteri riskini, reflü ve parankimal inflamasyon riskini artırır.

2. Bileşen İnflamatuvar Bozukluklar

2.1. Pankreatitis

Genellikle pankreatit idiyopatik olarak kabul edilir. Ancak bazen viral enfeksiyon, toksoplazmoz, travma, organofosfat zehirlenmesi gibi altta yatan nedenler bildirilmiştir. (1) İnsanlarda, otoimmün ve genetik bileşenler pankreatit ile ilişkilendirilmiştir ve mikrobiyomun rolü şu anda çalışma alanı olarak daha fazla ilgi görmektedir.(2) Ancak bunların hiçbiri kedi pankreatitinde henüz bildirilmemiştir.

Pankreatit histolojik bulguların temeline göre akut ve kronik inflamasyon olarak ikiye ayrılabilir. İnsanlarda bu histopatolojik özelliklere puanlama sistemi yayınlanmıştır ve kedi pankreatitleri iki formda tanınır.(3) Akut pankreatit (AP) nötrofilik inflamasyon, mezenterik yağlarla ilişkili interstisyel ödem ve nekroz ile karakterizedir. Kronik pankreatit (CP) ise, lenfositik inflamasyon, fibrozis ve asiner atrofi ile karakterizedir. Ancak, bir puanlama sistemi kedi pankreatiti için hala eksiktir. CP'li kedilerde eşzamanlı hastalıklar (örn. hepatobiliyer hastalık) görülme olasılığı AP'li kedilere göre daha yüksektir.(4) CP, triaditiste daha yaygın olabilir. Pankreas inflamasyonu pankreas kanalı ve hatta Oddi sfinkterine kadar uzanabilir, kolanjite neden olabilir ve potansiyel olarak ekstrahepatik biliyer obstrüksiyona (EHBO) yol açabilir. Kolanjit primer olarak Oddi sfinkterine ve pankreas kanalına uzanan inflamasyona neden olabilir ve pankreatit için risk faktörü oluşturur.(5)

2.2. Kolanjit

Kolanjit safra kanalının inflamasyonunu tanımlar. İnflamasyon hepatik parankime uzandığında kolonjiohepatit teşhisi yapılabilir. (6) Kolanjit kedi karaciğer hastalığının yaygın bir şeklidir. İngiltere'de yaklaşık 1500 kedi karaciğer biyopsisi çalışma örneklerinde, en sık görülen histopatolojik tanılar nötrofilik kolanjit (NC) ve reaktif hepatiti. Lenfositik kolanjit (LC) ise dördüncü sıradaydı. ABD'de kedi karaciğer hastalıklarının en yaygını hepatik lipidozdur. (7) Unutulmamalıdır ki özellikle kolanjit ve pankreatitis primer bir durum olarak değil diğer hastalıklara sekonder olarak da çıkabilmektedir.

Dünya Küçük Hayvan Veterinerleri Derneği (WSAVA) kedilerde kolanjiti üç formda incelediler. Karaciğer enfeksiyonu ile ilişkili nötrofilik, lenfositik ve kronik kolanjitis olarak incelediler. (6) Şimdi genel olarak akut ve kronik NC formları artık ayrı hastalıklar olarak görülmemektedir.

En sık görülen kolanjit türü kedilerde karaciğer ve safra kanallarının portal alanları içine çok sayıda nötrofilin sızması ile karakterize edilen NC'dir.(6) Buna bağırsaklardan yukarıya çıkan bakteriyel enfeksiyondan

kaynakladığına inanılıyor ve ortak enterik türlerin *Escherichia* dahil *coli*, *Streptococcus* türleri, *Clostridium* türleri ve *Salmonella typhimurium* katılımıyla desteklendiği varsayılıyor.(8) NC ayrıca akut ve kronik formlara ayrılabilir. Histopatolojik görünümleri ile ayırt edilirler. Akut nötrofilik kolanjit (ANC) tek başına nötrofilik inflamasyon ile karakterizedir. Kronik nötrofilik kolanjit (CNC) ANC'nin bir ilerlemesi olduğu düşünülmektedir ve nötrofillerin, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin değişken infiltratları ile karakterize edilir. Fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu hastalığın kronikliğine bağlıdır. (6)

EHBO genellikle NC ile ilişkilendirilir. Yapılan bir çalışmada kolanjit olan kedilerin %64'ünde EHBO tanımlandı.(9) Yapılan başka bir çalışma CNC'li kedilerin %76'sında ve ANC'li kedilerin %40'ında EHBO rapor edildi. (10) Ayrıca bir araştırmada EHBO'nun cerrahi veya otopsi sırasında doğrulandığı 22 kedinin 15 (%68) tanesinde pankreatit dahil, kolanjiyohepatit, kolelitiazis ve kolesistik gibi yangısal hastalıklardan en az bir tanesi vardı. (11) Bu yangılı durumlar, biliyer veya pankreas neoplazisi ile birlikte o çalışmada EHBO'nun en yaygın nedenleri olarak bildirildi. (11)

LC, portal alanların çevresinde lenfositlerin ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ve değişken derecelerde fibrozis ile ve biliyer hiperplazi karakterizedir.(12) 51 vakalık bir araştırmada kedilerde standart histopatoloji, immünofenotipleme (B ve T hücreleri), T- hücresi reseptör geninin yeniden düzenlenmesi için PCR ve öbektariler için floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanarak LC etiyopatogenez olarak in situ bakteriyel kolanizasyon içerdiğine dair güçlü bir kanıt bulunamadı.(13) LC tipik olarak aylar veya yıllar boyunca uzayan kronik ilerleyici klinik bir seyire sahiptir.(14) Etkilenen kediler genç veya yaşlı olabilir. İran kedilerinde fazla rapor edilmiştir bu da genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürülebilir. (15)

Enfeksiyonla ilişkili kronik kolanjit karaciğer parazitleri tarafından (*Opisthorchiidae* ailesi) – en sık görülen üçüncü kolanjit türü – tropikal ortamdan gelen kedilerde görülür. Kediler, karaciğer parazitleri için kesin konak olarak, çiğ balık yenmesi ile enfeksiyon alınır ve genç parazitler safra kanalı yoluyla karaciğerden bağırsaklara göç eder ve safra kanallarının kistik dilatasyonu ve kalınlaşmasına neden olur.(16) Kedilerde karaciğer parazit enfeksiyonuna bağlı kronik kolanjit, intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyelüler karsinomlarla ilişkilendirilmiştir.(16) Hafif ile orta derece inflamasyon durumlarında hem kanallarda (nötrofiller makrofajlar) hem de portal alanlarda (nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleri) görülebilir.(17) Triaditiste rol oynayacak kronik kolanjiti suçlayacak çok az şey vardır.

2.3. IBD

IBD'nin kesin nedeni bilinmemektedir. İnsanlarda ve köpeklerde olduğu gibi kedilerde de IBD'nin patogeneğinde bağırsak mikrobiyomu, diyet antijenleri, genetik ve bağırsak bağışıklık sistemi düzensizliğinin etkili olduğuna inanılır. (18) Bağırsak mikrobiyatasındaki hem nicel hem de nitel değişiklikler kedi bağırsak hastalıklarının etiyopatogenezi ile yakından ilişkilidir. Kedi bağırsak sağlığını sağlamak için bağırsak mikrobiyata ekosisteminin dengesi çok önemlidir. (19)

Janezko ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mukoza ile ilişkili Enterobacteriaceae sayısı gastrointestinal (GI) hastalık belirtileri olan kedilerde sağlıklı kedilere göre daha yüksek bulunmuştur.(20) Mukoza ile ilişkili bakterilerin bileşimi ve sayısı kedilerde IBD'nin varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir, bu da anormal mukozal floranın kedi IBD'sinin patogeneğinde rol oynadığı ve buna karşılık mukozal flora için terapötik müdahalenin mukozal enflamatuvar yanıtı ortadan kaldırmaya yardımcı olabileceği olasılığını artırmaktadır.(20)

Başka bir çalışmada, İBH'li kedilerin dışkı örneklerinde toplam bakteri, Bacteroidesspecies ve Bifidobacteriumspecies için daha düşük FISH sayıları olduğu, ancak sağlıklı kedilere kıyasla daha yüksek Desulfovibriospecies sayıları olduğu bulunmuştur.(13) Desulfovibrio türleri, kedi IBD'sinin patogenezi ile ilişkili olabilecek hidrojen sülfür üretebilmektedir..(19) Ancak, bunun aksine, başka bir çalışma, aynı bakteri gruplarını hedef almasına rağmen, IBD'li kediler ile kontroller arasında FISH sayımlarında önemli farklılıklar tespit edememiştir..(21) IBD'li kedilerin dışkılarında sağlıklı kedilerin dışkılarına göre Bifidobacterium türlerinin sayısı daha düşüktür.(18) Bifido bakteriler bir anti-inflamatuvar ortamı teşvik etmede yardımcı olabilir ve birincil risk altındaki GI hastalığı olan kediler için bifidobakteri sayısında azalma zararlı olabilir.(22) Bu araştırma alanı hızla genişlerken, mikrobiyomun IBD'nin patogenezi ve tedavisindeki rolü hakkında öğrenilecek daha çok şey vardır.

Feline IBD ağırlıklı olarak orta yaşlı hayvanları etkilese de 2 yaş ve altı kedilerde de görülebilir. (23) Kedilerde IBD veya sindirimsel lenfoması olan kediler sağlıklı kediler ile karşılaştırıldığında daha genç yaşta gıdaya duyarlı entereopati ve ishal ile kendini gösterirken, kas kaybı nadirdir.(24) Bazı ırklar IBD'ye yatkındır (örn. Siyam) ama bütün ırklar etkilenebilir.(25)

WSAVA Gastrointestinal Standardizasyon Grubu, 'Köpek ve kedilerden alınan endoskopik biyopsi örneklerinde gastrointestinal enflamasyonun teşhisi için histopatolojik standartlar' geliştirmiş ve GI enflamasyonunun şiddeti için basit bir dört puanlı ölçekle bir derecelendirme sistemi oluşturmuştur: normal (0), hafif (1), orta (2) veya belirgin (3).(26) Bununla birlikte, intraepitelyal

lenfositlerin (IEL) sayısının sağlıklı kedilerde köpeklere kıyasla çok daha fazla olduğuna dikkat etmek önemlidir.(27) Buna ek olarak, kedi IEL'leri villus içinde kript epiteliinden daha sık görülür ve villus içinde IEL'lerin sayısı duodenumdan (epitel hücrelerinin ~%50'sini oluştururlar) ileuma (~%80) doğru artar.(28) Bu durum, ince bağırsaklarında enflamatuar lezyonlar teşhis edilen kedilerin %42'sinde enteropati düşündürülen hiçbir klinik bulguya rastlanmadığı bir çalışmada görüldüğü gibi, IBD'nin yanlış teşhis edilmesine yol açabilir.(29) Kedi GI enflamasyonu için bu derecelendirme sisteminin kedi hastalarımızın anlaşılmasına ve yönetimine nasıl yardımcı olduğunu keşfetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. Yaygınlık

Eski bir araştırmada, Weiss ve arkadaşları nekropsisi sırasında 78 kediden alınan karaciğer, bağırsak ve pankreas kesitlerini değerlendirmiştir; %46'sında lenfositik portal hepatit, %23'ünde kolanjit görülmüş ve %31'inde enflamatuar kolanjiyohepatik hastalık bulunmamıştır. (30) Bu çalışma, lenfositik portal hepatitli kedilerde IBD (%28) ve pankreatit (%14) prevalansının, enflamatuar kolanjiyohepatik hastalığı olmayan kedilerden önemli ölçüde farklı olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, araştırmacılar kolanjitli kedilerin %39'unda aynı zamanda IBD ve pankreatit (yani triadit) olduğunu ve IBD ve pankreatit prevalansının kolanjitli kedilerde (sırasıyla %83 ve %50) enflamatuar olmayan karaciğer hastalığı olan kedilere kıyasla daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Kolanjit ile birlikte görülen IBD kanıtı, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin kolanjiyo-hepatik infiltrasyonu ile karakterize edilmiştir; ancak, eş zamanlı IBD'si olan kedilerin %40'ından fazlasında nötrofilik infiltratlar da bulunmuştur. Pankreatit tüm kedilerde histopatolojik olarak hafif seyretmiştir.(30)

Nekropside orta ila şiddetli kolanjit teşhisi konulan 44 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, çoğunda CNC (n = 33) veya ANC (n = 7) vardı; %60'ında aynı zamanda pankreatit, %50'sinde aynı zamanda IBD ve %32'sinde her ikisi de vardı (yani, triadit).(31) Bununla birlikte, nekropsisi çalışmaları kronik hastalık prevalansını olduğundan fazla gösterebilir çünkü hastalar hastalığın akut evresinde ölmedikçe, histopatoloji yalnızca devam eden hastalığa bağlı kronik değişikliklerin belirtilerini gösterebilir. Ayrıca, kediler ağrı ve hastalıkları gizleme konusunda oldukça başarılıdır, bu nedenle pankreatit gibi bazı hastalıklar görünüşte subklinik olabilir. 115 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, görünüşte sağlıklı olan kedilerin %45'inde ölüm sonrası muayenede pankreas lezyonlarına dair kanıtlar bulunmuştur; bu da akut hastalık teşhisinin zorluklarının altını çizmektedir. (32)

Daha sonra yapılan prospektif bir çalışma, klinikopatolojik özellikleri histopatolojik ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırarak semptomatik ve asemptomatik kedilerde IBD, kolanjit, pankreatit veya bu durumların bir kombinasyonunun sıklığını araştırmayı amaçlıyordu. Enflamatuar değişiklikler 47 kedide (27 semptomatik, 20 asemptomatik) tespit edilmiştir; kedilerin %28'inde tek başına IBD, %13'ünde tek başına kolanjit ve %2'sinde tek başına pankreatit ile uyumlu histopatoloji vardı. (29) Bununla birlikte, kedilerin %57'sinde birden fazla organı tutan enflamasyon vardı: %34'ünde eş zamanlı IBD ve kolanjit; %17'sine triadit ve %6'sına IBD ve pankreatit tanısı kondu. Daha da önemlisi, triaditis sadece semptomatik kedilerde (%20) tespit edilmiş ve IBD lezyonlarının şiddeti (skoru) ile komorbidite sayısı arasında hafif, pozitif bir korelasyon saptanmıştır. (29)

4. Etiyoloji

Kedilerde triaditisin etiyojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık bulaşıcı veya otoimmün bir süreç veya kanal tıkanıklığı gibi fiziksel problemler gibi birçok nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Kedi gastrointestinal sisteminin anatomisi bir rol oynayabilir: ince bağırsak, köpeklerin ince bağırsağından nispeten daha kısadır(33), kedilerin duodenumundaki bakteri konsantrasyonu daha fazladır(34), ve pankreas kanalı duodenuma girmeden daha önce ortak safra kanalına katılır.(34) Bu adaptasyonlar, bakterilerin duodenumdan karaciğer ve pankreasa yükselme riskini artırarak parankimal inflamasyona yol açmaktadır.(35) Bunu destekler şekilde, pankreatit ve karaciğer hastalıkları olan kedilerin pankreas ve karaciğerinden izole edilen bakteriler, E coli gibi yaygın enterik türlerdir.(36) Kusma duodenum suyunun geri akışına neden olabilir. Bu da enterik bakterilerin pankreas ve safra kesesine yayılmasına sebep olabilir. (37)

AP'li kediler üzerinde yapılan bir çalışma, pankreasın bakteriyel kolonizasyonunun bağırsak kanalından pankreas kanalına reflü yoluyla ve ayrıca hematogen yayılım yoluyla gerçekleşebileceğini göstermiştir. (38) Ek olarak, bakteriler translokasyon yoluyla mukozal bariyeri geçerek portal kan dolaşımına geçebilir ve daha sonra safra kanalı yoluyla yukarı çıkmak yerine karaciğere girebilir. Bir FISH çalışması, safra kanallarında kolonizasyon yerine venöz sinüslerde, portal damarlarda ve hepatik parankimde intrahepatik bakteri kolonizasyonunu gösteren destekleyici kanıtlar ortaya koymuştur. (39) İnflamasyon veya enfeksiyon, kedilerde pankreas, safra kanalı ve ince bağırsağın yakınlığı nedeniyle lokal bir etkiyle de yayılabilir. Bağırsak iltihabı, enterik bakterilerin karaciğer ve pankreasa taşınmasını sağlayabilir. (36)

Safra veya pankreas akışının tıkanması da triaditiste rol oynayabilir. Oddi sfinkteri kaslı bir kapakçıktır. Bu kapakçık safra ve pankreas sıvılarının akışını kontrol eder ve kapakçık ortak safranın terminal ucunda on iki parmak bağırsağı duvarı içinde yer alır. Bu sfinkterin tıkanması veya işlev bozukluğu olması, kedileri pankreatite ve kolanjite yatkın hale getirebilir. (40) İnsanlarda safra taşı Oddi sfinkteri kanalının tıkanmasına neden olabilir ama bu durum kedilerde çok nadir görülür.(41) Sfinkterin işlev bozukluğu veya spazmı insanlarda ve kedilerde tanımlanmıştır ve hem pankreas hem de safra kanallarının tıkanmasına ve dolayısıyla tıkanıklığa neden olur. (42) İnsanlarda bu durum genellikle IBD ile birlikte teşhis edilir ve sfinkterin etrafındaki bağırsak duvarında spazma yatkınlık yaratan iltihaplanma görülür.(43) Altı kedi üzerindeki yapılan çalışmada Oddi sfinkterinin tıkanıklığı durumunda aynı zamanda üç kedide IBD de teşhis edilmiştir.(40) Ayrıca, kedilerin yalnızca yaklaşık %20'sinde aksesuar pankreas kanalı vardır ve mevcut olduğunda da çoğunlukla rudimenterdir.(44) Bu nedenle, pankreatit meydana geldiğinde, sindirim enzimleri iltihaplı pankreası terk edemez ve asiner hücrelerdeki sindirim enzimlerinin aktivasyonunu şiddetlendirerek pankreatik otosindirime yol açar.(45)

Triaditisin patofizyolojisinde bağışıklık bileşenleri de etkili olabilir.(36) Bellek hücreleri sonucunda ortaya çıkan T lenfositler IBD'nin hedef aramayı ve onları karaciğer ve pankreasa göç etmeye yönlendiren reseptörler olduğunu ifade ettiğini gösterir. Bu hafıza lenfositleri daha sonra bu organlarda aktive edilerek iltihaplanma ve doku hasarı meydana getirir. Bu daha fazla lenfosit alımını uyarır ve kalıcı bir iltihaplanmaya neden olur.(36) Ayrıca IBD'ye bağlı bozulan mukozal bütünlük bozulması sonucunda, yangı mediatörleri salınır, portal dolaşıma endotoksinler ve bakterilerin katıldığı ileri sürülmüştür. Bu karaciğer içerisinde bağışıklık komplekslerinin birikimine, komplementlerin aktivasyonuna ve hepatoselüler nekroza neden olur. (46)

Triaditte yer alan üç organın da aynı süreçten eş zamanlı olarak etkilenmiş olması mümkündür. Örneğin, primer sklerozan kolanjiti olan insanlarda genellikle aynı hastalık sürecinin bir parçası olduğu düşünülen eş zamanlı IBD vardır, çünkü aynı hastalığa özgü fenotipe sahip oldukları düşünülmektedir. (47)

5. Klinik Bulgular

Kedi pankreatiti ile ilişkili klinik belirtiler belirsizdir ve spesifik değildir. (Tablo 1) Vakaların %63-97'sinde iştahsızlık ve %28-100'ünde uyuşukluk bildirilirken, fizik muayenede kilo kaybı, dehidrasyon, solukluk ve sarılık sıklıkla görülür.(4) Köpeklerin aksine, kedi pankreatitinde ateş daha az görülür.

Bir çalışmada, pankreatitli kedi hastalarının sadece %25'inde ateş görülürken, vakaların neredeyse %50'sinde hipotermi kaydedilmiştir. (48) Yoğun bakım ünitesindeki kedilerde sistolik kan basıncının değerlendirildiği bir çalışmada, pankreatit ve/veya hepatopatinin sistemik hipotansiyon ile ilişkili olduğu bulunmuş ve 124 mmHg'den düşük Doppler sistolik kan basıncının sağkalım için olumsuz bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir.(49)

Bildirilen çalışmalara göre şiddetli triadit vakalarının çoğunda vaskülit de geliştiğini doğrulamaktadır. İnsanlarda kullanılan vaskülit belirteçleri (antineutrofil sitoplazmik antikorlar) pankreatitli kedilerde değişken olarak artmıştır, ancak sağlıklı kedilerde de artışlar görülmüştür, bu nedenle kedilerde de bu antikorların önemini anlamak için çalışmalar gereklidir. Ayrıca diğer nedenlere bağlı olarak gelişen vaskülit ayırt etmek zordur. İdeal olarak trombosit sayısı ve işlevi değerlendirilmeli kan yayması ve yanak mukozası kanama süresi ve pıhtılaşma süresi (protrombin zamanı PT) ile ölçülmelidir. Tanı için tromboelastografi kullanılabilir. Olası trombosit ve pıhtılaşma bozuklukları veya yaygın damar içi pıhtılaşmayı tespit etmek için kullanılabilir. Bunlar yaşamı tehdit eden durumlardır ve acil tedavi gerektirir.

Tablo 1: Triaditisli Kedilerde Görülebilen Klinik Belirtiler (4)

	Pankreatit	Kolanjit	IBD
Hiporeksia/ Anoreksia	+*	+*	+*
Polifaji		+	
Kusma	+	+*	+*
İshal	+	+	+*
Kilo Kaybı	+	+*	+*
Dehidrasyon	+*	+*	
Sarıklık	+*	+*	
Ateş	+	+	
Hipotermi	+		
Abdominal ağrı	+	+	+
Letarji	+*	+*	

Yıldızla işaretlenmiş klinik belirtiler yaygındır.

Hafif CP vakalarının çoğu subklinik olarak seyreder.(32) Bir çalışmada, görünüşte sağlıklı kedilerin %45'inde ölüm sonrası muayenede pankreatik lezyonlara dair kanıtlar görülmüştür.(2) Ante-mortem tanı zor olabilmektedir ve histopatolojik bulgulara dayalı olarak bildirilen prevalans %0,6 ile %67 arasında değişmektedir.(50) Pankreatit, diabetes mellituslu kedilerde sıklıkla görülür ve bu hastalığın kötüleşmesine neden olan ve/veya diyabetik ketoasidoz gelişimine yol açan bir faktör olabilir.(51)

NC'li kediler genellikle gençtir (3-5 yaş arası) ve genellikle yaklaşık bir hafta süren akut bir hastalıkla ortaya çıkarlar. (52) Klinik belirtiler genellikle spesifik değildir.(Tablo 1) Anoreksi, letarji, kusma ve kilo kaybı, sarılık, dehidrasyon, ateş, hepatomegali ve abdominal ağrı vakaların yarısından azında bildirilmiştir.(53) LC'li kediler iştahsızlık, uyuşukluk, kilo kaybı ve kusma gibi belirtiler gösterebilir. En yaygın fiziksel bulgular arasında sarılık, asites ve hepatomegali yer alır. NC'de olduğu gibi, ciddi vakalarda hepatik ensefalopati veya koagülopati görülebilir. (54) Yine de hepatik ensefalopati kedilerde nadir görülür. En sık karşılaşılan belirtiler pityalizm (aşırı tükürük salgılanması) ve bilinç değişikliğidir. Edinilmiş hipokobalaminaemik ensefalopati de bildirilmiştir ve ensefalopati hastalarda serum kobalamin konsantrasyonunun ölçülmesi önerilmektedir. (55)

Kedilerde, IBD bir ayırt etme teşhisidir ve klinik bulgular diğer kronik GI hastalıkları belirtilerine benzer (örneğin, sindirim sistemi lenfoması). İshal, kusma, hiporeksi dahil ve/veya kilo kaybı semptomları görülür. (56) Bununla birlikte, klinik belirtiler hafif olabilir ve IBD olduğu tespit edilen birçok kedi sadece iştahsızlık gösterebilir.

6. Tanı

6.1.Hematoloji ve Serum Biyokimyası Anormallikleri

Hematoloji, serum biyokimya (serum total tiroksin dahil), serum kedi tripsin benzeri immunoreaktivite (f TLI) ve idrar analizlerinin tümü böbrek hastalığı, hepatopati, hipertiroidizm (karaciğer enzimlerinde yükselmenin sık görülen bir nedeni ve yaşlı kedilerde GI işaretleri) gibi sistemik ve metabolik hastalıklar, ekzokrin pankreas yetmezliği veya kedilerde kronik bağırsak belirtilerine neden olan diğer hastalıklardan hariç tutmak için yararlıdır. (57) En yaygın hematolojik ve serum biyokimyası bulguları Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2: Triaditisli Kedilerde Hematoloji ve Serum Biyokimya Anormallikleri (48,49)

	Pankreatit	Kolanjit	IBD
Hematokrit	N veya L	N veya L	N veya L
Lökosit	N veya L	N veya H	N veya H
Nötrofil	N veya L veya H	N veya H	N veya H
Lenfosit	N veya L veya H	N veya L veya H	N veya L veya H
ALT	N veya H	N veya H	N
ALP	N veya H	N veya H	N
Bilirubin	N veya H	N veya H	N
Safra asidi	N veya H	N veya H	N
Glukoz	N veya L veya H	N	N veya H

N: Normal; H: Yükselmiş; L: Azalmış

Kedi pankreatitinde hematoloji ve serum biyokimyasındaki değişiklikler spesifik değildir. AP'de rejeneratif veya rejeneratif olmayan anemi görülebilir; ancak, bu genellikle dehidrasyon ile maskelenir. (48) Lökopeni daha kötü bir prognoz göstergesi olabilir. (48) Muhtemelen oksidatif hasarla ilişkili olarak immün aracılı olmayan hemolitik anemi görülebilir. Serum biyokimyasındaki değişiklikler eşzamanlı hastalığı yansıtabilir. (58) Alanin amino-transferaz (ALT; %24-68) ve alkalın fosfataz (ALP; %50) serum konsantrasyonlarında artış yaygın olarak bildirilmiştir. (4) Bir çalışmada, CP'li kedilerde AP'li kedilere göre, muhtemelen eşlik eden hepatobiliyer inflamasyon nedeniyle karaciğer enzimleri daha fazla arttığı görüldü. (49) Diğer spesifik olmayan anormallikler arasında hiperglisemi ve hipogliseminin yanı sıra hipokalemi de bulunmaktadır. İyonize hipokalsemi AP'li birçok kedide (vakaların %32-61'i) rapor edildiğinden ve çeşitli çalışmalara göre daha kötü bir sonuçla ilişkili olduğundan, pankreatitli kedilerde iyonize kalsiyum ölçülmelidir. (10)

Kolanjitli kedilerde hematolojik bulgular arasında nötrofil (sola kayma olsun ya da olmasın) ve serum biyokimyasında ALT, aspartat aminotransferaz (AST) ve ALP konsantrasyonlarında artış ve hafif ila şiddetli bilirubinemi görülebilir. (59) Safra akışında tıkanıklık varsa serum safra asidi konsantrasyonları artabilir. Artan karaciğer enzimleri karaciğer hasarı hakkında bilgi verebilirken, safra asidi stimülasyon testi karaciğer fonksiyonu hakkında daha fazla bilgi verir. (60) Pıhtılaşma süreleri uzayabileceğinden, karaciğer hastalığı olduğundan şüphelenilen kedilerde herhangi bir örnek almadan önce (örn. ince iğne aspirasyonu) ölçülmelidir. (61)

6.2. Ek testler

Kedi pankreatit tanısında bir takım ek testlerin yararları değerlendirilmiştir. Serum lipaz ve amilaz aktiviteleri, duyarlı olmadıkları ve karaciğer, böbrek veya GI hastalıklarından etkilenebildikleri için sınırlı bir değere sahiptir; ancak DGGR-lipaz testinin, özellikle altın standart olarak histoloji ile karşılaştırıldığında yararlı olduğu gösterilmiştir. (62) Spesifik olarak pankreatik lipazı ölçen serolojik testler arasında Spec fPL ve SNAP fPL olarak mevcut olan kedi pankreatik lipaz immünoaktivitesi (fPLI) bulunmaktadır. Spec fPL, >5,3 ug/l konsantrasyonların pankreatit ile tutarlı olduğu ve 3,5 ile 5,3 ug/l arasındaki konsantrasyonların gri bölgede olduğu kantitatif bir testtir. Kendi bünyesinde bir test olarak mevcut olmayan Spec fPL'nin aksine, SNAP fPL kendi bünyesinde yarı kantitatif bir test olarak mevcuttur. Pozitif SNAP fPL sonucu fPLI değerinin >3,5 Ug/l olduğunu gösterir; gri bölgedeki hastaları pankreatit ile uyumlu olduğu düşünülen fPLI değerlerine sahip hastalardan ayırmaz. (63) DGGR-lipaz testi, Spec fPL ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve mevcut olduğunda uygun maliyetli bir alternatif olabilir. Serum fTLI, kedi pankreatitinin teşhisi için nispeten düşük bir duyarlılığa sahip olan ve daha yaygın olarak ekzokrin pankreas yetmezliğinin teşhisi için kullanılan türe özgü bir immünolojik testtir. (64)

Serum kobalamin ve folat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi IBD ve kronik pankreatit için her ikisinin de tanısına ve tedaviye rehberlik etmesi açısından yardımcı olabilir. Düşük serum kobalamin konsantrasyonu yaygın distal ince bağırsak (daha spesifik olarak ileal) ve/veya pankreas hastalığına işaret edebilirken, düşük serum folat konsantrasyonu yaygın proksimal ince bağırsak hastalığında görülebilir. (65) Kedilerde kobalamin ileumda emilir ve kobalamin-intrinsik faktörünün alımı kompleks reseptör aracılı bir süreçtir. Bu, bağırsak mukozası hastalıklarının yanı sıra pankreas hastalıklarından da etkilenebilir, çünkü taşıyıcı protein olan intrinsik faktör kedilerde yalnızca pankreastan gelir. (66) Tekrarlayan pankreatit nöbetleri, muhtemelen bu kedilerde pankreatik intrinsik faktör eksikliğine bağlı olarak eş zamanlı bir kobalamin eksikliği ile birlikte ekzokrin pankreatik yetmezliğe neden olabilir. GI hastalığı olan kedilerde aminoasit metabolizması ile bağlantılı kobalamin eksikliği görülebilir. (67) GI hastalığı olan kedilerin %60'ında serum kobalamin eksikliği görülebilir ve bu değer ölçülmesi kedilerin enterik ve pankreatit hastalıkları açısından önemlidir.(68)

Kronik bağırsak hastalığının diğer olası nedenleri parazitler için dışkı muayenesi yapılarak (*Giardia*, *Cryptosporidium* ve *Cystoisospora* türleri); potansiyel patojenik bakteriler için kültür yapılarak; *Tritri chomonas* fütus,

Salmonella türleri, Clostridium perfringens enterotoksin A geni ve kedi koronavirüsü ve kedi panleukopeni virüsü için PCR testleri yapılarak ekarte edilmelidir.

6.3. Tanısal Görüntüleme

Kedi pankreatitinde görüntüleme tanıda yararlı olabilir; ancak abdominal ultrasonun düşük duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (%11–35).(69) Ayrıca yapılan bir çalışmada akut pankreatit nekrozu olgularında patolojik ve histopatolojik incelemeler ile ultrasonografik bulgular 20 vakanın sadece 7 tanesinde uyumlu olmuştur (%35).(70) Bununla birlikte, uygun klinik bulgulara ve artmış serum fPLI'ye sahip kedilerde pankreasın kalın bir sol kolunun, ciddi düzensiz pankreatik kenarların ve hiperekoik peripankreatik yağın pankreatit için oldukça destekleyici olduğu öne sürülmüştür.(70) Abdominal ultrasonun hassasiyeti, bazı hastalarda pankreasın tespit edilmesindeki zorluklardan daha fazla etkilenir ve görüntüleyicinin becerilerine ve ekipmanın kalitesine büyük ölçüde bağlıdır.(52)

Abdominal radyografi ve/veya abdominal ultrason muayenesi hepatomegaliyi ve varsa serbest abdominal sıvıyı doğrulamak için kullanılır. Ultrasonografi, bazen tekrarlayan tıkanıklıkları düşündüren intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında segmental dilatasyonlarla birlikte yaygın heterojen (tipik olarak hiperekoik) karaciğer parankimi gösterebilir. Hiperekoik içerikler de olabilir. (71) Bununla birlikte, kolanjitli kediler üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, kedilerin çoğunda ultrasonografik olarak normal karaciğer boyutu, ekojenite ve normal biliyer sistemler görülmüştür.(71) EHBO vakalarında, abdominal ultrasonda hepatik parankimde yaygın heterojen değişiklik, ayrıca safra sedimentinde artış olsun ya da olmasın, ortak safra kanalı ve safra kesesinde şişkinlik görülebilir.(72)

IBD'nin teşhisinde abdominal radyografiden nadiren yararlanılır. Birçok IBD ve düşük dereceli lenfoma vakasında abdominal ultrasonografi normal olabilir. Ancak kronik GI klinik belirtilerinin diğer nedenlerini ayırt etmede önemlidir. (73) Bununla birlikte, abdominal ultrasonografi, fokal ve yaygın mukozal hastalığı, bağırsak katmanlarının kaybını, muskularis tabakasının kalınlaşmasını, genel bağırsak kalınlaşmasını ve İBH ile birlikte görülebilen mezenterik lenfadenopatiyi ve diğer infiltratif hastalıkları (örn. lenfoma) tanımlamada radyolojiden daha üstündür. (73) Kalınlaşmış bir muskularis tabakası bulmanın önemi tartışılır. Bir çalışma, bunu bağırsak lenfoması ya da IBD'si olan kedilerde ve sağlıklı kedilerle karşılaştırıldığında; IBD'li veya lenfomalı kedilere göre yaşlılarda kalınlaşmış bir muskularis tabakası daha sık

bulundu. (74) Yine de, 56 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada - 22'si yiyeceğe duyarlı enteropati, 17'si IBD ile ve 17'si ile sindirimsel lenfoma olan üç grup vardı. Üç grup arasındaki ultrasonografik bulgular arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır. (24)

Ultrasonografi özellikle karaciğer, pankreas ve/veya sindirim sistemi hastalıklarını tanımaya yardımcı olabilir, multiorgan inflamatuvar hastalık varlığı hakkında bilgi verir. Marolf ve arkadaşları tarafından kolanjitli 26 kedinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, pankreasta eş zamanlı değişiklikler (kedilerin %39'unda genişlemiş, %26'sında hipokoik ve %11'inde hiperekoik) ve kedilerin %12'sinde duodenumda anormal katmanlaşma bildirilmiştir.(71) Callahan Clark ve arkadaşları tarafından yapılan bir nekropsi çalışmasında, abdominal ultrason ile orta ila şiddetli kolanjit teşhisi konulan kedilere bakıldığında, kedilerin %81'inde (17/21) karaciğer anormallikleri, %64'ünde (14/22) safra yolu anormallikleri, %52'sinde (11/21) pankreas anormallikleri ve %65'inde (13/20) GI yolu anormallikleri tanımlanmıştır.(31) Ancak başka bir çalışmada, triaditisli kedilerin %58'inde (26/45) abdominal ultrasonda saptanabilir bir anormallik bulunmamıştır.(29)

6.4. Biyopsi

Kedilerde pankreas, karaciğer ve GI kanalındaki enflamasyonun ante mortem tanısı için altın standart, biyopsilerin histopatolojik analizi olmaya devam etmektedir. Ancak, bu hastalar her zaman cerrahi prosedürler için yeterince dayanıklı değildir.

Pankreas biyopsisi doğası gereği invazivdir ve daha fazla pankreas inflamasyonu riski nedeniyle, kedi pankreatitinin varlığını değerlendirmek için klinik uygulamada genellikle önerilmez. (50) Biyopsi prosedürü, anestezi sırasında hipotansiyon veya operasyon sırasında diğer organların manipülasyonunu takiben pankreas kan akışının bozulması nedeniyle pankreasın hipoksemiye duyarlılığı nedeniyle genellikle karmaşıktır. Dahası, şiddetli pankreatiti olan kedilerin çoğu anestezi için zayıf adaylardır. (75)

Literatürde daha önce, pankreasta belirgin anormalliklerin olmadığı durumlarda, pankreas kanal sisteminden uzaklığı ve diğer organlara nispeten daha az vasküler beslenmesi nedeniyle pankreasın sağ kolunun distalinden tek bir biyopsi alınması önerilmekteydi.(9) Daha sonra yapılan bir çalışmada bunun tüm organ değerlendirmesi için güvenilir bir yöntem olmayabileceği bildirilmiştir; ancak birden fazla pankreas biyopsisi alınması yukarıda belirtilen riskleri artırır ve önerilmez.(76) Sağlıklı kedilerde sol pankreatik uzvun laparoskopik pankreatik punksiyon biyopsisini değerlendiren küçük bir çalışma,

bunun güvenli bir teknik olduğunu bildirmiştir.(77) Pankreatitli kedilerde pankreatik biyopsilerin güvenliğini değerlendirmek için kesinlikle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ultrasonda normal bağırsak katmanı veya fokal bağırsak kitle etkileri olan kedilerde bağırsak biyopsileri düşünülmelidir. (78) Bağırsak biyopsileri, histopatolojik enflamasyonu doğrulamak ve mukozal hastalığın boyutunu belirlemek için endoskopi, laparoskopi veya laparotomi yoluyla yapılabilir. Kedilerde bağırsak biyopsisi alma tekniklerini inceleyen bir çalışmada, endoskopik biyopsilerin gastrik lenfoma tanısı için yararlı olduğu, ancak ince bağırsakta IBD ve lenfoma arasında ayırım yapmak için yetersiz olduğu bulunmuştur; bunun nedeni, kedilerde lenfoma için yaygın olan yerlerin, kedi hastalarında endoskopi ile ulaşılması zor olabilen jejunum ve ileum olmasıdır.(79) Laparotomi veya laparoskopi yoluyla alınan tam kalınlıklı biyopsiler jejunum ve ileumun daha doğru değerlendirilmesi için ve pankreas ve karaciğerdeki hastalığı teşhis etmek açısından daha iyidir. Ancak bunlar invaziv prosedürlerdir. Laparoskopi üç organın da değerlendirilmesi açısından laparotomiye göre minimal invazivdir.

IBD vakalarında, ince ve/veya kalın bağırsakta histoloji tipik olarak küçük hücrelerde lenfoplazmatik inflamasyonu ortaya çıkarır. (56) Nötrofilik/süpüratif, granümatöz ve nadiren eozinofilik sklerozan fibroplazi de saptanabilir.(79) Tam kalınlıktaki biyopsiler bağırsak lenfoması ve kronik enterit arasında ayırt etmek için ultrasonografi ve klinikopatolojik özelliklerin tek başına yeterli olmadığı durumlarda oldukça faydalıdır. Triaditis en sık lenfoplazmatik IBD ile ilişkilidir, suppuratif sendrom olarak da ortaya çıkabilmektedir fakat bu oldukça nadirdir. (80)

7. Tedavi

Triaditis, eşzamanlı pankreatit, kolanjit ve IBD'yi ve hastalığın etiolojisini tanımladığından, bu komorbiditeler belirsizdir ve tedavi her hastada mevcut olan belirtilerin şiddetine bağlı olarak bireysel olmalıdır. (81)

Hemodinamik olarak stabil olan hafif klinik belirtileri olan kediler ayaktan tedavi edilebilir. Ancak şiddetli klinik belirtisi olan kedileri hastaneye yatırmak gerektirir ve hepatik lipidoz gelişimini önlemek için agresif sıvı tedavisi, analjezikler dahil terapi, kusma ve mide bulantısını önlemek için antiemetikler ve yardımcı besleme yapmak gerekir. İntravenöz sıvı tedavisi hastanın organlarında yeterince sıvı olmasını sağlamaya yardımcı olur. İlk olarak, ilk 12-24 saat içerisinde dehidrasyon düzeltilmeli, sıvı sağaltımı yapılırken kusma, ishal ve sekonder olarak peritoneal ve/veya plevral efüzyonlar gibi

sıvı kayıpları da dahil edilmelidir. Asit baz elektrolit anormallikleri kontrol edilmeli, hipokalemi veya hipokalsemi durumu varsa hasta yakın takip edilip monitorize edilmelidir. (48) Hastanede yatan hastalar için hipokalemi damar içi sıvılarına potasyum klorür eklenerek düzeltiler veya ağızdan potasyum glukonat takviyesiyle (başlangıç dozu her 4.5kg için 2.2 mmol/l'dir 12 saatte) düzeltiler. Doz ve tedavi süreci düzenli serum potasyum konsantrasyonları ölçümüne göre ayarlanmalıdır.

Hidroksietil nişasta gibi sentetik kolloidlerin kullanımı ile ilgili öneriler, son yıllarda etkinliğini ve güvenilirliğini sorgulayan yeni çalışmalarla değişmiştir. (82) Pankreatitte taze donmuş plazma (FFP) kullanımı tartışmalıdır ve bir çalışmada FFP alan pankreatitli köpeklerde almayanlara kıyasla daha yüksek mortalite bildirilmiştir.(83) Kedi pankreatitinde FFP kullanımı üzerine çok az bilgi vardır. Bununla birlikte, aktif pankreatik enzimler hücresel membranlara, endotele ve yağ dokusuna zarar verebileceğinden ve pıhtılaşma basamaklarına müdahale edebileceğinden, şiddetli karaciğer hastalığı olan ve/veya koagülopati geliştirmiş AP'li kedilerde FFP kullanımı faydalı olabilir; bu da doku hasarı, nekroz, yaygın damar içi pıhtılaşma, tromboz, ödem ve hipoksiyle sonuçlanabilir. (84)

Kedilerin ağrı ve hastalıkları çok iyi gizleyebilmeleri (vahşi doğada avcılardan kaçınma ile bağlantılı koruyucu bir mekanizma), durumları çok ciddi olana kadar sahiplerine sağlıklı görünebilecekleri anlamına gelmektedir. (85) Bu nedenle, kediler her zaman abdominal ağrı göstermese de, analjezi kedi pankreatitinin yönetiminde önemlidir. Buprenorfin, metadon veya fentanil gibi opioidler kedilerde iyi düzeyde analjezi sağlar. (86) Fentanil transdermal bantlar, daha uzun süreli analjezi sağladıkları için popüler hale gelmiştir; ancak, ilaç emiliminde büyük bireysel değişkenlik ve hastanın bandı yutması durumunda toksisite riski vardır, bu nedenle güvenilirlikleri ve güvenlikleri sorgulanmaktadır. (87)

Hastaların yeterli ağrı kesici aldıklarından emin olmak için hastalara sıklıkla ağrı skorlaması yapılmalıdır.(88) Analjezi aynı zamanda kedilerin CP yönetiminin önemli bir parçasıdır ve dil altı buprenorfinin bu durumlarda iyi düzeyde analjezi sağladığı rapor edilmiştir.(89) Ayrıca nöromodülatör gabapentin gibi analjezik ilaçlar inşalarda ve köpeklerde nöropatik ağrıya karşı analjezi sağlamada yararlı olduğu bildirilmiştir.(90) Kediler için de nispeten iyi tolere edilir, özellikle tavuk aromalı sıvı formu varsa yönetimi kolay bir ağrı kesicidir.(91)

Antiemetik tedavi triaditis tedavisinde önemli bir rol oynar. Kusma sadece aralıklı olmasına rağmen hastada mide bulantısı olabilir bu da hastalarda

sık görülen anoreksiyaya neden olur. Maropitant sitrat kedilerde medulla oblangatadaki nörokinin (NK-1) reseptörlerine etki ederek çok etkili bir antiemetiktir. (92) Maropitant kedi pankreatitindeki visseral ağrıyı azaltmasında da faydalıdır.(93) Ondansetron kemoresöpter tetkin bölgesindeki (CRTZ) serotonin 5-HT₃ reseptörlerine etki eder ve kediler için çok etkili bir antiemetiktir. (94) Metoklopramid bir dopamin antagonistidir ve merkezi sinir sistemindeki CRTZ dopamin reseptörlerini bloke ederek kusmayı engeller. Ancak kedilerde CRTZ'deki dopamin reseptörlerinin az sayıda olduğu bildirilmektedir. Bu da bu ilacın bu türdeki etkinliğini sorgulanmasına neden olmaktadır. (95) Ayrıca kedilerde metoklopramidin splanik perfüzyon etkisi belirsizdir, pankreatitli hastalarda kaçınılmalıdır.

Kedi triaditi tedavisinde beslenme desteği çok önemlidir. Pankreatitli hayvanlar için geçmişte önerilen sıfır beslenme önerisi, bağırsak mukozal atrofisine ve bağırsaktan bakteriyel translokasyon nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonların artmasına neden olabileceğinden artık kabul edilmemektedir; şiddetli akut pankreatitli insanlarda, beslenmenin erken başlatılması mortalitenin azalmasıyla sonuçlanmıştır.(96) Kediler yetersiz kalori alımı nedeni ile genellikle hepatik lipidoz geliştirirler ve bu çok önemlidir.(97) Enteral beslenme GI bariyerini stabilize eder, enterosit sağlığını iyileştirir, GI motilitesinin geliştirir ve katabolizmayı önler. Bunun sonucunda morbite ve mortalite azalır. (98)

İştah uyarıcıları kalori alımını desteklemek için yardımcı olabilir, beslenme sondası yerleştirilmesi ihtiyacını azaltabilir, sondaya bağlı beslenme süresini azaltır ve beslenme sondalarının daha erken çıkarılmasına yardımcı olur. Bununla birlikte iştah açıcılar gerçekten midesi bulanana ve anoreksik kediler için beslenme sondasına alternatif olarak kullanılmamalıdır. Gün içinde günlük ihtiyaçlarını karşılayacak kadar yemek yemeyen kediler için beslenme sondası yerleştirilmesi tavsiye edilir.

Mirtazapin kedilerde yaygın olarak kullanılan bir iştah açıcıdır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen büyük ihtimalle iştahı engelleyen ve düzenleyen 5HT_{2c} ve H₁ reseptörlerini antagonize eder. (99) Mirtazapin insanlarda ve kedilerde karaciğer metabolizması, karaciğer hastalığının iyileşmesini geciktirdiğine dair raporlar vardır, bu nedenle önemli karaciğer hastalığı olan kedilerde oral (veya perkutan) 24 72 saatte bir dikkatli bir şekilde verilmelidir.(100)

Kediler onları heyecanlandırabilecek kokulu ve küçük porsiyonlarla cezbedilebilir. Kediler için stresli olabileceğinden ve yiyecekte kaçınma yaratabileceğinden şırınga ile beslemenin kullanılmaması gerektiğini unutmamak gerekir.

Destekli beslenme nazoozofageal, özofagostomi veya gastrotomi tüpü aracılığıyla sağlanabilir. Şiddetli AP'li kedilerde anestezi riski ve hepatopati (tipik olarak hepatik lipidoz) nedeniyle, cerrahi tüp yerleştirmeyi önleme nedeniyle genellikle nazoozofageal besleme kullanılır. (101) Özofagostomi tüpü yerleştirileceğinde öncelikle koagülasyon parametreleri (PT ve APTT) normal olmalı (genellikle 1-2 gün K vitamini tedavisi) ve pankreatitis stabilize edilmeli. Kademeli gıda girişi (Not 1) yeniden beslenme sendromu için sürekli olarak izlenmelidir. (97)

Not 1: Tüp Besleme Protokolü (97-101)

Genellikle dinlenme enerji gereksiniminin (RER) %25-33'ü ile başlanır ve mümkünse birkaç öğüne bölünür. Alternatif olarak, yavaş sabit hızlı infüzyon (CRI) olarak besleme düşünülebilir. Miktar kademeli olarak 3-4 gün içinde %100 RER'e arttırılır. Enterik ileus ve/veya yeniden beslenme sendromu için her zaman yakın takip yapılmalıdır. Eğer ileus oluşursa, ranitidin ((2 mg/kg/gün CRI, 2.5 mg/kg yavaş IV q12h veya 3.5 mg/kg PO q12h) veya düşük doz sisaprid (2,5 mg/kedi PO q12h) enterik motiliteyi iyileştirebilir.

Eğer kusma kontrol altına alınamıyorsa, parenteral besleme (toplam parenteral besleme solüsyonları) hastanın kalori ihtiyacının bir kısmını veya tümünü karşılamak için kullanılabilir. Yine de parenteral besleme hastanın kalori ihtiyacını desteklese de önemli yan etki riskleri vardır ve enterositleri beslemez. İnsan tıbbında AP yönetiminde enteral beslemenin erken başlatılması, mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.(102) Besleme tüpleri ekstra sıvı vermek ve ilaç yönetimini kolaylaştırmak için de kullanılabilir.

7.1. Pankreatitis

Pankreatitli kediler ekzokrin pankreas yetmezliği ve hipokobalaminemi gelişimi açısından izlenmeli ve gerektiğinde parenteral ya da oral yoldan kobalamin takviyesi yapılmalıdır.(103) AP'li köpeklerde kortikosteroid kullanımına bakan son çalışmada prednizolon ile ilk tedaviden sonra (1mg/kg/gün) C- reaktif protein konsantrasyonunda daha erken azalma ve klinik belirtilerin daha erken iyileşmesi görüldü.(104) Ancak bunun köpeklerde tavsiye edilebilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır.(104) Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar dozunun AP'li kedilerde klinik belirtileri iyileştirip iyileştirmediyi görmek için de çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anda, kortikosteroidlerin bu şekilde kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

7.2. Kolanjitis

Kolanjit tedavisi ideal olarak safra kültürü sonuçları ve hispatolojik teşhise yönelik yapılmalıdır ancak semptomatik tedaviler de yardımcı olabilir. NC sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olduğundan antibiyotik kullanımı gereklidir. Mümkün olduğunda, en uygun antibiyotikleri belirlemek için safra aspiratı veya karaciğer biyopsisi/aspiratının kültür ve duyarlılık testi yapılmalıdır. Genel olarak, 4 haftalık bir antibiyotik tedavisi endikedir ve akut vakalar genellikle kronik vakalardan daha hızlı yanıt verir.

FISH boyamasında pozitif bakteri bulunmasıyla antibiyotik kullanımı desteklenebilir.(39) Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler hepatobiliyer enfeksiyonlarda rol oynayabilir: E coli, Enterococuss türleri ve anaeroblar (diğerlerinin yanı sıra Bacteroidess türleri ve Clostridium türleri), %7-56 arasında bir prevalansla bildirilmiştir.(106) Ampirik tedavi için amoksisilin-klavulanat uygundur fakat bu yalnızca safra aspiratı ve karaciğer duyarlılık testi sonuçlarını beklenirken uygundur.

Antibiyotik tedavisinin klinik belirtilere göre ve karaciğer enzim değerlerine göre ayarlanmış süresi olmalıdır. Genellikle kalıcı tedaviler için birkaç hafta gereklidir. Karaciğerde metabolize olan antibiyotiklere (örneğin, metronidazol) önemli karaciğer hastalığı ve sarılık olan hayvanlarda doz ayarlaması ve uygulama aralığı gerektiği gibi olmalıdır. (107)

Semptomatik ek tedavide usodeoksikolik asit (UDCA), S-adenosilmetiyonin (SAmE), silybin (süt diken) veya N-asetilsistein gibi diğer oksidonlar veya E vitamini (tokoferol) kullanılabilir.(108) Karaciğer hastalığı veya şiddetli IBD'si olan kedilerde K vitaminine yanıt veren koagülopatilerin görülme sıklığı yüksektir, bu nedenle K vitamini ile tedavi önerilmektedir.(109) Yapılan bir çalışmada karaciğer hastalığı olan kedilerin %98'inde pıhtılaşma parametrelerinde (APTT, PT, trombin zamanı [TT]) bir veya birden fazla anormallikler olduğu bildirilmiştir. (61) Koagülasyon faktörlerinin ölçümü, operasyon (örn. cerrahi biyopsiler) veya özofagostomi tüpü yerleştirilen hastalarda çok önemlidir.

LC'nin immün aracılı olduğu düşünülmektedir ve birçok kedi prednizolon, siklosporin veya klorambusil gibi ilaçlarla immünosupresif tedaviye ihtiyaç duymaktadır. (105) Yapılan bir retrospektif çalışmada LC tedavisinde tek başına UDCA ile tek başına kortikosteroidleri kullanımı karşılaştırıldı. UDCA grubuna kıyasla prednizolon grubunda sağkalım süresi daha uzun olmuştur. (110) Hastalarda UDCA ve kortitokosteroidlerin birlikte kullanmanın yararlarını değerlendirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.3. IBD

Lenfositik-plazmasitik enterit, en yaygın IBD formudur. Antijen kısıtlatmalı diyet (yeni bir protein kaynağı) veya hidrolize diyet değişikliğine çoklu diyet bileşenleri enterik bağışıklık sistemi tarafından yabancı antijenler olarak kabul edildiğinden sık sık yanıt verir.(111) Yeni bir protein kedinin daha önce hiç maruz kalmadığı tavşan veya kanguru gibi kaynaktan almasıdır. Hidrolize protein diyetinde proteinlerin enzimler tarafından küçük peptilere parçalanır ve bütün proteinlere kıyasla daha az alerjiktir. (112)

Kronik idiyopatik kedilerde yapılan bir çalışmada sadece ticari olarak temin edilebilen bir tavuk veya geyik eti bazlı tek proteinli diyet (Whiskas) vakaların %50'sinde genellikle 4 gün içinde enterik bulgulara iyileşme bildirilmiştir. Bu vakaların %20'sinde klinik belirtiler hayvanın önceki diyetine geçildikten sonra tekrarlamamıştır; bu da bu kedilerde alerjik bir yanıt olmadığını, yalnızca geçici bir enterik dengesizlik olduğunu göstermektedir.(113) IBD'li sekiz kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, hidrolize protein diyeti (Royal Canin Hypoallergenic) tüm vakalarda klinik belirtilerin 4-8 gün içinde çözülmesiyle sonuçlanmıştır; ancak bu kedilerde, önceki diyetle yapılan bir deneme klinik belirtilerin nüksetmesine neden olmuştur.(114)

Hasta sahipleri onların beslenmesi için tek diyetin önemi ve bu diyet dışında kedinin herhangi bir şey yemesine veya içmesine izin vermemek gerektiğini mutlaka vurgulamalı ve anlatmalıyız. Stabil hastalarda, bir diyet denemesi 14 gün içinde klinik belirtileri azaltamazsa, araştırmacılar ilaç tedavisini düşünmeden önce 2 hafta daha farklı bir diyetle deneme yapılmasını önermektedir.

IBD'nin tedavisinde immünosupresyon önemli bir rol oynar ve prednizolon en az bir katı diyet denemesine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmelidir. (56) Klinik belirtilerin tekrarlanması durumunda prednizolon azaltılır, klorambusil veya siklosporin gibi ek immünosupresif ilaçlarla tedavi başlatılabilir.(115) Diyabeti olan kedilerde prednizolon yerine tedavide ilk tercih olarak klorambusil veya siklosporin kullanılmalıdır. Birman kedileri diyabete yatkın oldukları için prednizolon dikkatli kullanılmalıdır. (116) Klorambusilin kemoterapötik bir ajan olduğunu ve kedi sahiplerinin bu ilacı kullanırken, ilacı uygularken ve kum kabını temizlerken eldiven giymek gibi önlemler alması gerektiğini unutmamak önemlidir; küçük çocukların ve hamile kadınların bulunduğu evlerde özellikle dikkatli olunması gerekir.

Yararlı olabilecek diğer ilaçlar arasında, bazı IBD vakalarında faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilen probiyotikler veya prebiyotikler de bulunmaktadır. (117) Kobalamin eksikliği tespit edilirse, başlangıçta parenteral

enjeksiyon yoluyla ve daha sonra parenteral enjeksiyon veya ağız yoluyla takviye edilmelidir.(118)

Tylosin veya metranidazol kullanarak antimikrobiyal tedavi diğer antibiyotik ajanlar arasında, bağırsaklarda makrofajlar veya nötrofiller sızma durumunda kullanılabilir. (119) Daha önce de belirtildiği gibi, metranidazol karaciğer tarafından metabolize edildiği için şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda daha düşük dozda verilmelidir.(25) Bağırsak için kültür ve duyarlılık testi mevcutsa antibiyotik seçimi buna dayalı yapılmalıdır.

Fekal mikrobiyota transplantasyonları artık insanlarda ve köpeklerde inatçı ishal vakalarında kullanılmaktadır ve araştırmacılar bunları kedi vakalarında da kullanarak bazı başarılar elde etmişlerdir. (120)

8. Prognoz

Triaditisli kedilerde prognoz hastalıkların şiddetine bağlıdır. Sadece hafif hastalığa sahip kediler ayakta tedavi edilebilir ve prognoz genellikle iyidir. Yine de akut şiddetli hastalığı olan kediler, özellikle sistemik komplikasyonları olanlar (sistemik hipotansiyon, hepatik ensefalopati, koagülopati, vaskülit, yaygın damar içi pıhtılaşma) daha agresif tedavi edilmelidir ve prognoz kötü olabilir.

Triaditisli kedilerde birçok risk faktörleri bildirilmiştir. Hipoalbüminemi ve hipoglisemi, ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalığın güçlü göstergeleridir ve sistemik hipotansiyon, yoğun bakım ortamındaki kedi hastalarında olumsuz bir prognostik gösterge olarak bildirilmiştir. (4,121) Triaditis tedavisinde tüm koşulların eşzamanlı yönetiminin başarılı olması zor olabilir. Etkilenen birçok kedide tekrarlayan kronik hastalık belirtileri gelişmesi, zaman zaman triaditis atakları, potansiyel olarak ciddi sonuçlar doğurma riski vardır. Kronik pankreatitis; ekzokrin pankreas yetmezliği ve/veya diyabet oluşumuna zemin hazırlayabilir. (122) Kronik/şiddetli kolanjit; kolanjiohepatit, safra taşları, kronik biliyer siroz ve kolanjiosarkom oluşumuna zemin hazırlayabilir. Kronik lenfoplazmatik IBD ise enterik lenfoma oluşumuna zemin hazırlayabilir.

9. Sonuç

Triaditis, pankreatit, kolanjit ve IBD'nin eş zamanlı olarak bulunmasıdır; kedilerde triaditisin kesin etiyojisi ve prevalansı henüz belirlenmemiştir. Triadit, bulaşıcı veya otoimmün bir sürecin sonucu olarak veya potansiyel olarak kanal tıkanıklığı gibi fiziksel bir sorun nedeniyle ortaya çıkabilir. Kolanjit, pankreatit ve/veya IBD'li kedi hastalarının spesifik olmayan ve

birbiriyle örtüşen klinik belirtilerle ortaya çıkabileceğini ve triaditisin ante-mortem tanısının zor olabileceğini kabul etmek önemlidir. Kesin tanı, her bir organdan alınan histopatolojinin değerlendirilmesini gerektirir; bu nedenle triaditis birçok vakada varsayımsal bir tanı olarak kalır. Erken ve uygun tıbbi tedavi ve beslenme desteği, kedi triaditinin yönetiminde çok önemlidir. Triadit tedavisi, etkilenen organların her birindeki spesifik hastalık türü ve şiddetine odaklanmalıdır; ancak genellikle semptomatiktir.

Kaynaklar

1. Nivy R, Kaplanov A, Kuzi S, ve ark. A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1874–1885
2. Habtezion A, (2015) Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 395–399.
3. Washabau RJ. Necrosis and inflammation: feline. In: Washabau RJ and Day MJ (eds). *Canine and feline gastroenterology*. St Louis, MO: Saunders Elsevier, 2013, pp 821–848.
4. Ferreri JA, Hardam E, Kimmel SE ve ark. Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic non-suppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996–2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 469–474.
5. McLoughlin MT ve Mitchell RM. Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6333–6343
6. Van den Ingh TS, Cullen JM, Twedt DC ve ark. Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In: WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases. St Louis, MO: WB Saunders, 2006, pp 61–76.
7. Bayton WA, Westgarth C, Scase T, ve ark. Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 404–410.
8. Day DG. Feline cholangiohepatitis complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 375–385.
9. Cornell K. Pancreas. In: Tobias, K ve Johnston SA. *Veterinary surgery small animal*. Vol 2. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2012, pp 1659–1673.
10. Kimmel SE, Washabau RJ and Drobatz KJ. Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996–1998). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1105–1109.

11. Mayhew PD, Holt DE, McLear RC ve ark. Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 247–252.

12. Swift NC, Marks SL, MacLachlan NJ ve ark. Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 37–42.

13. Warren A, Center S, McDonough S ve ark. Histopathologic features, immunophenotyping, clonality, and eubacterial fluorescence in situ hybridization in cats with lymphocytic cholangitis / cholangiohepatitis. *Vet Pathol* 2011; 48: 627–641

14. Lucke VM ve Davies JD. Progressive lymphocytic cholangitis in the cat. *J Small Anim Pract* 1984; 25: 249–260.

15. Harvey A. Feline inflammatory liver disease: diagnosis and management. In *Practice* 2009; 31: 414–422.

16. Wetzel R. Parasitäre Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: Dobberstein J, Pallaske G ve Stünzi H, (1967).. *Joest-Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere*. 3rd ed. Berlin: Paul Parey Verlag, 1967, pp 209–299.

17. Van den Ingh TS, Cullen JM, Twedt DC ve ark. Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In: *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. St Louis, MO: WB Saunders, 2006, pp 61–76.

18. Inness VL, McCartney AL, Khoo C, ve ark. Molecular characterization of the gut micro flora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ by hybrid ization with special reference to *Desulfovibrio* spp. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2007; 91: 48–53.

19. Minamoto Y, Hooda S, Swanson KS, ve ark. Feline gastrointestinal microbiota. *Anim Health Res Rev* 2012; 13: 64–77.

20. Janeczko S, Atwater D, Bogel E, ve ark. The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol* 2008; 128: 178–193.

21. Abecia LH, Hoyles L, Khoo C, ve ark. Effects of a novel galacto - oligosaccharide on the faecal microbiota of healthy and inflammatory bowel disease cats during a randomized, double-blind, cross-over feeding study. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010; 5: 61–68

22. Schmid SM, Suchodolski JS, Price JM, ve ark. Omeprazole minimally alters the fecal microbial community in six cats: a pilot study. *Front Vet Sci* 2018; 5: 79. DOI: 10.3389/fvets. 2018.00079.

23. Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, ve ark. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987–1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 1603–1608.

24. Gianella P, Pietra M, Crisi PE, ve ark. Evaluation of clinicopathological features in cats with chronic gastrointestinal signs. *Pol J Vet Sci* 2017; 20: 403–410.

25. Guilford WG. Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Guilford WG (ed). *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 451–486.

26. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, ve ark. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008; 138 Suppl 1: S1–S43.

27. Waly N, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR, ve ark. The distribution of leucocyte subsets in the small intestine of healthy cats. *J Comp Pathol* 2001; 124: 172–182.

28. Waly NE, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ, ve ark. Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 816–825.

29. Fragkou FC, Adamama-Moraitou KK, Poutahidis T ve ark. Prevalence and clinicopathological features of triaditis in a prospective case series of symptomatic and asymptomatic cats. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1031–1045

30. Weiss, Gagne, ve Armstrong. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1114–1116.

31. Callahan Clark JE, Haddad JL, Brown DC ve ark. Feline cholangitis a necropsy study of 44 cats (1986–2008). *J Feline Med Surg* 2011; 13: 570–576.

32. De Cock HEV, Forman MA, Farver TB ve ark. Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 2007; 44: 39–49.

33. Sutton SC. Companion animal physiology and dosage form performance. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1383–1398

34. Johnston K, Lamport A ve Batt RM. An unexpected bacterial flora in the proximal small intestine of normal cats. *Vet Rec* 1993; 132: 362–363.

35. Jergens AE. Feline enteric triaditis – is it real? Proceedings of the 79th Western Veterinary Conference; Las Vegas, February 18–22, 2007.

36. Simpson KW. Is there a direct link between IBD, cholangitis, and pancreatitis in cats? Proceedings of the 22nd ECVIM-CA Congress; Maastrich, September 6–8, 2012.

37. Ishida. Feline triaditis: inflammatory diseases of the liver, pancreas and small intestine. Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Association World Congress; Korea, October 14–17, 2011.

38. Widdison AL, Karanjia ND ve Reber HA. Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 1306–1310.

39. Twedt DC, Cullen J, McCord K, ve ark. Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 109–117

40. Furneaux RW. A series of six cases of sphincter of Oddi pathology in the cat (2008–2009). *J Feline Med Surg* 2010; 12: 794–801.

41. Shaffer EA, Hershfield NB, Logan K, ve ark. Cholescintigraphic detection of functional obstruction of the sphincter of Oddi. Effect of papillotomy. *Gastroenterology* 1986; 90: 728–733.

42. Chen JWC, Saccone GTP ve Toouli J. Sphincter of Oddi dysfunction and acute pancreatitis. *Gut* 1998; 43: 305–308.

43. Evans PR, Dowsett JF, Bak YT, ve ark. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1149–1156.

44. Shummer A ve Vollmerhaus B. Bauch speicheldrüse, Pankreas. In: Nickel R, Schummer A and Seiferle E (eds). *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, 1987, pp 128–131.

45. Williams D. Diagnosis and management of pancreatitis. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 445–454.

46. Marks SL. Feline triaditis – current concepts. Proceedings of the 38th World Small Animal Veterinary Association World Congress; Auckland, New Zealand, March 6–9, 2013

47. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, ve ark. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 124–133.

48. Köster LS, Shell L, Ketzis J ve ark. Diagnosis of pancreatic disease in feline platynosomosis. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 1192–1198.

49. Simpson KE, McCann TM, Bommer NX, ve ark. Retrospective analysis of selected predictors of mortality within a veterinary intensive care unit. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 364–368

50. Williams DA. Feline exocrine pancreatic disease. In: Bonagura JD and Twedt DC (eds). Kirk's current veterinary therapy. Vol XIV. St Louis, MO: Saunders Elsevier, 2009, pp 538–543.

51. Akol KG, Washabau RJ, Saunders HM, ve ark. Acute pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 205–209.

52. Saunders HM, VanWinkle TJ, Drobotz K, ve ark. Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994–2001). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 1724–1730.

53. Owens JM, Drazner FH ve Gilbertson SR. Pancreatic disease in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1975; 11: 83–89.

54. Lisciandro SC, Hohenhaus A ve Brooks M. Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 71–75.

55. Simpson K, Battersby I ve Lowrie M. Suspected acquired hypcobalaminaemic encephalopathy in a cat: resolution of encephalopathic signs and MRI lesions subsequent to cobalamin supplementation. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 350–355.

56. Jergens AE. Feline idiopathic inflammatory bowel disease: what we know and what remains to be unraveled. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 445–458.

57. Foster DJ ve Thoday KL. Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Res Vet Sci* 2000; 68: 89–94.

58. Fibach E. Involvement of oxidative stress in hemolytic anemia. In: Laher I (ed). *Systems biology of free radicals and antioxidants*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014, pp 2499–2516

59. Forman MA, Marks SL, De Cock HE, ve ark. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 807–815.

60. Schlesinger DP ve Rubin SI. Serum bile acids and the assessment of hepatic function in dogs and cats. *Can Vet J* 1993; 34: 215–220.

61. Dircks B, Nolte I ve Mischke R. Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases. *Vet J* 2012; 193: 103–108

62. Williams DA. The pancreas. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds). *Strombeck's small animal gastro - enterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 381–410.

63. Bazelle J ve Watson P. Pancreatitis in cats: is it acute, is it chronic, is it significant? *J Feline Med Surg* 2014; 16: 395–406.

64. Steiner JM. Diagnosis of pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 1181–1195.

65. Jergens AE ve Allenspach K. Feline inflammatory gastrointestinal disease. In: Little S (ed). *August's consultations in feline internal medicine*. Vol 7. St Louis: WB Saunders, 2016, pp 129–137.

66. Fyfe JC. Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin (CBL) absorption [abstract]. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 133.

67. Berghoff N, Parnell NK, Hill SL, ve ark. Serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs with chronic gastro - intestinal disease. *Am J Vet Res* 2013; 74: 84–89.

68. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, ve ark. Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 26–32.

69. Gerhardt A, Steiner JM, Williams DA, ve ark. Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 329–333.

70. Williams JM, Panciera DL, Larson MM, ve ark. Ultrasonographic findings of the pancreas in cats with elevated serum pancreatic lipase immunoreactivity. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 913–918.

71. Marolf AJ, Leach L, Gibbons DS, ve ark. Ultrasonographic findings of feline cholangitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48: 36–42.

72. Penninck D ve Berry C. Liver imaging in the cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997; 12: 10–21.

73. Gaschen L. Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 329–344.

74. Daniaux LA, Laurenson MP, Marks SL, ve ark. Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 89–98.

75. Armstrong PJ ve Williams DA. Pancreatitis in cats. *Top Companion Anim Med* 2012; 27: 140–147.

76. Pratschke KM, Ryan J, McAlinden A, ve ark. Pancreatic surgical biopsy in 24 dogs and 19 cats: postoperative complications and clinical relevance of histological findings. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 60–66.

77. Cosford K, Shmon C, Myers S, ve ark. Prospective evaluation of laparoscopic pancreatic biopsies in 11 healthy cats. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 104–113.

78. Zwungenberger AL, Marks SL, Baker TW, ve ark. Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal

lymphoma or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 289–292.

79. Linton M, Nimmo JS, Norris JM, ve ark. Feline gastrointestinal eosinophilic sclerosing fibroplasia: 13 cases and review of an emerging clinical entity. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 392–404

80. Leib MS, Sponenberg DP, Wilcke JR, ve ark. Suppurative colitis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 739–741.

81. Simpson KW. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 40–49.

82. Yozova ID, Howard J, Sigrist NE, ve ark. Current trends in volume replacement therapy and the use of synthetic colloids in small animals—an internet-based survey. *Front Vet Sci* 2017; 4: 140. DOI: 10.3389/fvets.2017.00140.

83. Weatherston LK ve Streeter EM. Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995–2005). *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19: 617–622.

84. Castellanos I, Couto CG ve Gray TL. Clinical use of blood products in cats: a retrospective study (1997–2000). *J Vet Intern Med* 2004; 18: 529–532.

85. Rodan I ve Sparkes AH. Preventive health care for cats. *The Cat* 2012; 151–180.

86. Robertson S, Taylor P, Bloomfield M, ve ark. Systemic uptake of buprenorphine after buccal administration in cats. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 97–112.

87. Lee DD, Papich MG ve Hardie EM. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am J Vet Res* 2000; 61: 672–677.

88. Davidson CD, Pettifer GR ve Henry JD. Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 700–705.

89. Giordano T, Steagall PVM, Ferreira TH, ve ark. Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 357–366

90. Gilron I, Bailey JM, Tu D, ve ark. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252–1261.

91. Rusbridge C, Heath S, Gunn-Moore DA, ve ark. Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 498–508.

92. Trepanier L. Acute vomiting in cats: rational treatment selection. *J Vet Intern Med* 2010; 12: 225–230.

93. Nioym S, Boscan SNP, Twedt DC, ve ark. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 425–431.

94. Machu TK. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current uses and future directions. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 338–347.

95. Jovanovic-Micic D, Samardzic R ve Beleslin DB. The role of alpha-adrenergic mechanisms within the area postrema in dopamine-induced emesis. *Eur J Pharmacol* 1995; 272: 21–30.

96. Tao Y, Tang C, Feng W, ve ark. Early nasogastric feeding versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: a retrospective study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 1517–1521

97. Mansfield CS, James FE, Steiner JM, ve ark. A pilot study to assess tolerability of early enteral nutrition via esophagostomy tube feeding in dogs with severe acute pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 419–425.

98. Ioannidis O, Lavrentieva A ve Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *J Pancreas* 2008; 9: 375–390.

99. Schellekens H, De Francesco PN, Kandil D, ve ark. Ghrelin's orexigenic effect is modulated via a serotonin 2C receptor interaction. *ACS Chem Neurosci* 2015; 6: 1186–1197.

100. Fitzpatrick RL, Quimby JM, Benson KK, ve ark. In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1951–1957.

101. Klaus JA, Rudloff E ve Kirby R. Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001–2006). *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19: 337–346.

102. Chan DL. The inappetent hospitalised cat: clinical approach to maximising nutritional support. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 925–933.

103. Toresson L, Steiner JM, Olmedal G, ve ark. Oral cobalamin supplementation in cats with hypcobalaminaemia: a retrospective study. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 1302–1306.

104. Okanishi H, Nagata T, Nakane S ve ark. Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. *J Small Anim Pract* 2019; 60: 298–304

105. Twedt DC, Armstrong PJ ve Simpson KW. Feline cholangitis. In: Bonagura JD and Twedt DC (eds). *Kirk's current veterinary therapy XV*. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2014, pp 614–619.

106. Wagner KA, Hartmann FA ve Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998–2003. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 417–424.

107. Brissot H, Cervantes S, Guardabassi L, ve ark. In: GRAM: Guidance for the rational use of antimicrobials: recommendations for dogs and cats. 2nd ed. France: Ceva Santé Animale, 2016, pp 210–214.

108. Center SA, Warner KL ve Erb HN. Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1187–1197.

109. Center SA, Warner K, Corbett J, ve ark. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 292–297.

110. Otte CM, Penning LC, Rothuizen J, ve ark. Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. *Vet J* 2013; 195: 205–209.

111. Raditic DM, Remillard RL ve Tater KC. ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2011; 95: 90–97.

112. Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1251–1268.

113. Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, ve ark. Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 7–13

114. Mandigers PJ, Biourge V ve German AJ. Efficacy of a commercial hydrolysate diet in eight cats suffering from inflammatory bowel disease or adverse reaction to food. *Tijdschr Diergeneeskd* 2010; 135: 668–672.

115. Batt RM ve Scott J. Response of the small intestinal mucosa to oral glucocorticoids. *Scand J Gastroenterol* 1982; 74: 75–88.

116. Öhlund M, Fall T, Ström Holst B, ve ark. Incidence of diabetes mellitus in insured Swedish cats in relation to age, breed and sex. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1342–1347.

117. Packey CD ve Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 292–301.

118. Ruaux CG. Cobalamin and gastrointestinal disease. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine 20th Annual Forum; 2002 May 29–June 1, Dallas.

119. Simpson KW. Managing chronic enteropathies in dogs, small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference; Jan 15–19, 2011; Orlando, Florida, USA, pp 650–656.

120. Bottero E, Benvenuti E ve Ruggiero P. Faecal micro biota transplantation in 16 dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinaria* 2017; 31: 1–12.

121. Strietzel CJ, Bergeron LM, Oliphant T, ve ark. In vitro functional characterization of feline IgGs. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 158: 214–223.

122. Steiner JM. Exocrine pancreatic insufficiency. In August JR (ed). *Consultations in feline internal medicine*. 6th ed. St Louis, MO: Saunders Elsevier, 2010, p 225.

ISBN 978-2-38236-659-2



9 782382 366592



LIVRE DE LYON

 livredelyon.com

 [livredelyon](https://twitter.com/livredelyon)

 [livredelyon](https://www.instagram.com/livredelyon)

 [livredelyon](https://www.linkedin.com/company/livredelyon)