

Veteriner Hekimlikte **Fizyopatolojik** Güncel Değerlendirmeler

Editör
Tevhide SEL

BİDGE Yayınları

Veteriner Hekimlikte Fizyopatolojik Güncel Değerlendirmeler

Editör: Prof. Dr. Tevhide SEL

ISBN: 978-625-372-377-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Content

Kedi ve Köpeklerde Tiroid Fonksiyonlarının Klinik Biyokimyasal Yönden Değerlendirilmesi	4
Sena TIRAŞ	4
Nazlı ERCAN ²	4
Tevhide SEL ³	4
Kedi ve Köpeklerde Ekzokrin Pankreasın Fizyopatolojik Değerlendirilmesi.....	22
Tuba EKER.....	22
Köpeklerde İntravenöz İohexzol Uygulamasının Renal Parametrelere Etkisi	40
Efe KURTDEDE	40
Çeşitli Ruminant Hastalıklarında Lipid Peroksidasyonu ve Serum Paraoksonaz (PON) Düzeyi	61
Efe KURTDEDE	61
Lale GÜLŞEN SARIİŞİK	61

BÖLÜM I

Kedi ve Köpeklerde Tiroid Fonksiyonlarının Klinik Biyokimyasal Yönden Değerlendirilmesi

Sena TIRAŞ¹
Nazlı ERCAN²
Tevhide SEL³

Giriş

Tiroid bezi, tiroid folikülü denen çok sayıda küresel yapıdan oluşmakta (Aytuğ, 2019) olup bu foliküller tek sıra epitel hücrelerinden ibarettir (Karagül & ark., 2000). Bu foliküller içerisinde kolloit madde bulundurmaktadır. İyot içeren T₄ ve T₃ hormonlarının yapımında, folikülleri kaplayan hücreler; kalsitonin hormonunun yapımında ise foliküllerin bitişiğindeki dokuda bulunan C hücreleri (parafoliküler hücreler) rol oynamaktadır.

¹ Araş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı/ Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası, Orcid: 0000-0001-5142-2922, senatiras@hotmail.com

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3542-3743, nercan@cumhuriyet.edu.tr

³ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9753-779X, tevhidesel@gmail.com

Tiroksin (T_4), triiyodotironin (T_3) ve kalsitonin, başlıca tiroid hormonlarıdır. Aktif tiroid hormonu T_3 olup reseptörlere bağlanma afinitesi oldukça yüksektir (Aytuğ, 2019).

Tiroid bezi, hormonlarını sentezlemek için ekzojen iyoda gereksinim duymaktadır. Bu özelliğinden dolayı diğer endokrin bezlerden farklıdır (Karagül & ark., 2000). Tirozin ve iyodin, tiroid hormonları olan triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (tetraiyodotironin, T_4) sentezinde görev alan önemli substratlardır (Meyer & Harvey, 2010).

Tiroid hormonları (T_3 ve T_4), tiroid bezinin follikül hücrelerinden sentezlenmekte olan tiroglobülin (Karagül & ark., 2000) adı verilen bir proteine bağlıyken iki tirozin molekülünün iyotlanması ve bağlanmasıyla sentezlenirler (Meyer & Harvey, 2010). Besinler ile alınan iyot, kana karışmadan önce iyot iyonlarına (I^-) redüklenmekte olup, tiroid bezine iyot pompası denen ve enerji gerektiren bir olay ile aktif olarak taşınmaktadır. İyot tiroid bezince tutulduktan sonra peroksidaz enziminin katalizörlüğü ile moleküler iyoda (I_2) oksitlenmektedir. İyodun organikleşmesi olarak da bilinen olayla moleküler iyot, kuvvetli reaksiyon göstererek tiroglobülin ve tirozin molekülüne C_3 pozisyonunda hızlıca bağlanarak monoiyodotirozini (MIT) oluşturmaktadır. MIT 5 pozisyonunda bir iyot atomunun daha bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) şekillenmektedir (Karagül & ark., 2000). T_4 dört iyot atomu içerirken, T_3 üç iyot atomu içermektedir. Tiroid bezinden çoğunlukla T_4 salgılanmakta olup dolaşımdaki T_3 'ün yaklaşık üçte ikisini, özellikle iskelet kası (Meyer & Harvey, 2010), karaciğer ve böbrek başta olmak üzere periferik dokular T_4 'ü deiyodinasyona uğratarak üretmektedir (Karagül & ark., 2000; Gaw & ark., 2013). Ayrıca fizyolojik olarak aktif bir hormon da olan T_3 'ün (Maden & Çuhadar, 2013), biyolojik aktivitesi düşük olan ve ters T_3 (rT_3) olarak adlandırılan bir formu daha oluşmaktadır (Meyer & Harvey, 2010). Tiroid bezi hastalıklarının tanısında daha yaygın tercih edilmekte olan T_4 'ün ise total ve serbest T_4 olmak üzere iki fraksiyonu bulunmakta olup total T_4 , tiroid hastalarında tedavinin izlenmesinde

de kullanılan önemli klinik biyokimyasal bir parametredir (Kerr, 2002).

İyot metabolizması ve tiroid bezinin fonksiyonu, alınan iyot düzeyi ile sıkı ilişki içerisinde olup tiroid bezi hormonlarının sentezlenmesinde sınırlayıcı bir faktör olarak rol oynayabilmektedir. Tiroid bezindeki iyot konsantrasyonunun serumdaki konsantrasyonuna oranı normal şartlarda 25:1 şeklindedir (Karagül & ark., 2000).

Tiroid hormonları, genellikle proteinlere bağlıdır. Sadece %10'u kadarı serbest T₄ (fT₄) şeklinde bulunmakta olup köpeklerde biyolojik açıdan aktif bileşiktir. Tiroid hormonlarının taşınmasında albümin ve tiroksin bağlayan prealbüminde (transtiretin) rol oynamaktadır ancak tiroksin bağlayan prealbümin (transtiretin), yalnızca T₄'e spesifiktir (Meyer & Harvey, 2010). T₄'ün %99,95'inden fazlası, T₃'ün ise %99,5'inden fazlası plazmada proteinlere bağlı şekilde taşınmakta olup, T₄'ün yaklaşık %70'i tiroksin bağlayıcı globüline (TGB), %25'i albümüne, %5'i ise transtiretine bağlanarak taşınmaktadır (Gaw & ark., 2013). Tiroksin bağlayıcı protein, köpeklerde T₃ ve T₄'ün primer taşıyıcısıyken kedilerde bulunmamaktadır. Tiroid hormonları, genellikle proteinlere bağlıdır. Sadece %10'u kadarı serbest T₄ (fT₄) şeklinde bulunmakta olup köpeklerde biyolojik açıdan aktif bileşiktir (Meyer & Harvey, 2010).

Çoğu hormonun, dolaşımdaki plazma ömrü saniyeler ile dakikalar kadardır. Fakat T₄ için durum biraz farklıdır. T₄'ün dolaşımdaki yarılanma ömrü kedilerde yaklaşık 6-8 saat kadarken, köpeklerde 6-7 gün kadardır. Bu durumun, T₄'ün büyük bir oranının proteine bağlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Meyer & Harvey, 2010).

Tiroid hormonu, metabolizma üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Protein ve karbonhidrat sentezi ve katabolizmasında rol oynamaktadır (Gaw & ark., 2013). Vücuttaki tüm dokuların normal gelişimi ve metabolizması için tiroid hormonları gereklidir (Graham & ark., 2007).

Tiroid hormon düzeylerinin, dolaşımdaki artış ya da azalış durumlarında belirgin morfolojik değişiklikler görülmektedir. Örneğin, kanatlılarda ve memelilerde dolaşımdaki konsantrasyonu yetersiz olduğunda büyüme durmakta ya da yavaşlamakta, dokuların farklılaşmasında düzensizlikler görülmekte ve merkezi sinir sisteminde (MSS) düzensizliklerde artış olmaktadır (Karagül & ark., 2000).

Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi

Hipotalamus tarafından salgılanan ve bir tripeptit olan Tirotropin Serbestleyici Hormon (TRH), ön (anteriyor) hipofizden büyük bir glikoprotein hormonu olan Tiroid Stimüle Edici Hormon'un (TSH) sentezlenmesini, TSH'de tiroid bezinden tiroid hormonlarının sentezlenmesini sağlamaktadır (Panciera, 2001).

TSH, etkisini tiroidal siklik adenozin monofosfat (c-AMP)'ı arttırarak göstermektedir. Ayrıca TSH, iyot yakalama işlemini uyarırken tiyosiyanat, nitrit ve perklorat gibi anyonlar ile bloke edilmektedir (Karagül & ark., 2000). Büyüme hormonu, androjenler ve glukokortikoidler, TSH sekresyonunun baskılanmasına neden olabilmektedir (Meyer & Harvey, 2010).

Tioglobülin, normal şartlarda intraluminal kolloidden, kana geçememektedir. Protein parçalayıcı enzimler ile T₃ ve T₄, tioglobülininden ayrılarak serbest diffüze olabilir şekilde kana kolayca geçebilmektedir. Bu olay TSH ile uyarılırken, fazla miktarda iyot ile de inhibe edilmektedir (Karagül & ark., 2000).

Primer tiroid hastalığının değerlendirilmesinde tiroid hormonunun salgı mekanizmasının bilinmesi sonuçların doğru yorumlanabilmesi açısından önem arz etmektedir. Örneğin; bir hastanın tiroid bezinin çok fazla tiroid hormonu üretmesi sonucu dolaşımdaki TSH'yi baskılandığı ve seviyelerinin düşük olduğu görülürken, tiroid bezinin yeterince tiroid hormonu salgılamadığı durumlarda ise, TSH'nin tiroid bezini daha fazla uyarmak için çok yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir (Gaw & ark., 2013).

Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezi hastalıklarının teşhisinde TSH ve T₄ (total T₄ ya da serbest T₄) ölçümleri ilk basamak testler olup, kullanılan biyokimyasal ölçümler geleneksel olarak ‘‘tiroid fonksiyon testleri’’ olarak tanımlanmaktadır (Gaw & ark., 2013). Rutin diagnostik analizlerde, tiroid hormonlarının düzeyleri ölçülmekte olup dinamik TSH ve TRH uyarım testleri kullanılmaktadır (Maden & Çuhadar, 2013).

Tiroid hastalıklarının tanısında, ‘‘tiroid fonksiyon testleri’’ olarak da bilinen direkt testler büyük önem arz etmektedir. Kanda tiroid hormonlarının konsantrasyonunun ölçümü (T₃ ve T₄) tiroid fonksiyonlarının direk fonksiyon testleri olup ayrıca TSH, triglobülin antikorları, ultrasonografi, ¹²³I iel tiroid sintigrafisi de değerlendirilebilmektedir. Hematoloji, bazal metabolik hız ve kolesterol düzeyleri ise indirekt fonksiyon testleridir (Karagül & ark., 2000).

Total Tiroksin (tT₄): Hipotiroidizm ve hipertiroidizm olgularının teşhisi ile hipotiroidizmde kullanılan levotiroksin sodyum ve hipertiroidizmde kullanılan methimazol tedavisinin izlenmesinde (Ör. ilacın dozunun, kullanım sıklığının ve intestinal emiliminin yeterliliğinin belirlenmesi gibi) kullanılmaktadır (Nelson, 2012). Özellikle kedilerde, tek örnekte yüksek konsantrasyonlarda ölçülen tT₄, hipertiroidizm olgularının teşhisinde diagnostiktir. Köpekler için 0,85-3,5 µg/dl ve kediler için 1,0-4,0 µg/dl tT₄ değerleri, normal referans aralıklar olup hekime, tiroid bezi fonksiyonunun sağlıklı olduğunu göstermektedir (Maden & Çuhadar, 2013). Uygun fiziksel ve klinik bulgular ile rutin kan analizlerinin eşlik ettiği serum tT₄ konsantrasyonlarının 0,5 µg/dl’nin altında ölçülmesi hipotiroidizm olgularının göstergesidir (Nelson, 2012).

Serbest Tiroksin (Free T₄, fT₄): Tiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, fT₄ konsantrasyonun ölçümü tT₄ konsantrasyon ölçümünden daha tutarlı bir değerlendirme sağlayabilmekte olup bu durum tiroid hormonunun sadece serbest

kısının hücelere girebilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca non-tiroidal hastalıklar ve yanlış düşük değere neden olan diğer faktörlerden de fT₄ konsantrasyonu tT₄ konsantrasyonuna göre daha az etkilenmektedir (Peterson, 2006). Köpekler için 0,85-3,5 ng/dl ve kediler için 1,0-4,0 ng/dl fT₄ değeri, normal referans aralıklardır. Serum fT₄ konsantrasyonun <0,8 ng/dl (özellikle <0,5 ng/dl) olduğu duruma eşlik eden klinik bulgular hipotiroidizm olgularının bir göstergesidir.

Total Tiriiyodotironin (tT₃): Selüler seviyede en etkili tiroid hormonu olan total tiriiyodotironin (tT₃)'in, hem tiroid bezinde büyük çoğunluğu yapılmamakta hem de dolaşımdaki predominant tiroid hormonu olmaması nedeniyle konsantrasyon ölçümünün doğruluk oranı ve sensitivitesi oldukça düşüktür. Köpekler için 0,5-1,8 ng/ml ve kediler için 0,4-1,6 ng/ml T₃ değeri, normal referans aralıklardır. T₄ hormonunun konsantrasyonunda artışa ve azalışa neden olan faktörler (sistemik hastalıklar, fizyolojik bazı durumlar ve ilaç kullanımı gibi), T₃ hormonunun konsantrasyonu üzerinde de aynı etkiye sahiptir (Maden & Çuhadar, 2013).

T₃ supresyon Testi: Hipertiroidizm teşhisinde alternatif bir test olarak kullanılan T₃ supresyon testinin prensibi, eksojen T₃ hormonu verilmesini takiben, hipofiz bezinden negatif geri bildirimin ve endojen hormon salınımının supresyonunun izlenmesine dayanmaktadır. Hipertiroidizm olgularında, hormon salınımı devam etmekte olup özellikle de kedilerde hipertiroidizm teşhisinin doğrulanması ve uygulanan ilaç tedavisinin izlenmesinde de kullanılmaktadır (Kerr, 2002).

Bazal Serum TSH Ölçüm ve TSH Uyarım Testi: Bazal serum TSH ölçüm testi, köpeklerde hipotiroidizm ve hipertiroidizm olgularında tiroid bezinin fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilecek testlerden birisidir. Serum tT₄ ve fT₄ testleriyle birlikte değerlendirildiğinde teşhisin doğruluğunu arttırmaya yardımcı olmaktadır. TSH uyarım testi, düşük bazal tT₄ ve fT₄ konsantrasyonu görülen olgularda ötiroidi sendromu ile hipotiroidizm olgularının ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılabilen bir testtir. Köpekler için 0,03-0,6 ng/ml ve kediler için

0,03-0,15 ng/ml TSH değerleri, normal referans aralıklardır. (Maden & uhadar, 2013).

TRH Uyarım Testi: Eksojen TRH uygulanmasını takiben, tT₄ cevabının değerlendirildiği bir testtir. Kedilerde bu testin hipertiroidizm olgularının teğhisinde yorumlanması için en iyi kriter olarak serum tT₄ konsantrasyonunun relatif (yüzde) artışı olup hipertiroidizm olgularında %50'den daha az artışı ve normal ya da non-tiroidal hastalık hallerinde %60'tan fazla artışı görülmektedir (Peterson, 2006; Shiel & Mooney, 2007).

Kedi ve Köpeklerde Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid bezinin fonksiyonundaki düşüş sonucu ortaya çıkan bir bozukluk olup en sık rastlanan tiroid fonksiyon bozukluğudur. Tiroid hormon yetersizliğine, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde herhangi bir noktada meydana gelen bozukluklar sebep olabilmektedir (Scott-Moncrieff, 2007).

Klinik olarak gözlenen hipotiroidizm olgularının %95'inde problem tiroid bezinin kendisinde meydana gelmiş olan bozukluklar olup primer hipotiroidizm olarak adlandırılmaktadır. Lenfositik tiroiditis ve tiroid bezinin idiopatik atrofisi, yetişkin dönemde gelişen hipotiroidizmin görülen en yaygın sebebi olup her ikisi de eşit derecede rol oynamakta (Graham & ark., 2007) ve köpeklerde gelişen primer hipotiroidizmin nedenlerindendir. Hipofiz bezinden TSH salınımının eksikliği, hipofiz bezi malformasyonu, yıkımlanması ve supresyonu (glukokortikoid tedavisi) gibi durumlar ise sekonder hipotiroidizmin nedenleri arasında sayılabilmektedir (Maden & uhadar, 2013). Daha nadir olarak ise iatrojenik durumlar, konjenital durumlar ve tiroid bezinde gelişen tümörler de hipotiroidizme neden olabilmektedir (Aytuğ, 2019).

Hipotiroidizmin tanısı, klinik belirtilerin tam olarak tanımlanamama olasılığı ve eşzamanlı tiroid dışı hastalığa bağlı gelişebilen sekonder durumlardan kaynaklı da serum tiroid hormonu konsantrasyonlarında düşüklük görülmesi nedeniyle zordur. Bu nedenle ayırıcı tanının doğru yapılabilmesi için ayrıntılı anamnez ve

fiziksel muayene büyük önem arz etmektedir (Meyer & Harvey, 2010).

İstirahat halinde oksijen tüketiminin ölçümü yapılarak belirlenmekte olan bazal metabolik hız testi, hipotiroidizm olgularında düşmektedir. Ayrıca, hipotiroidizm olgularında kolesterol katabolizmasında da düşüş görülmektedir (Karagül & ark., 2000). Bazı hipotiroidi hastalarında yüksek serum kolesterol seviyeleri, tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerine etkilerinden bir tanesidir. Tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerindeki bu etkisi, karaciğer hücre membranlarındaki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin aşağı regülasyonu sebebiyle kolesterol metabolizmasındaki azalma ve bağırsak yolu ile sterol atılımının bozulmasının sonucu görülmektedir. Konjenital hipotiroidizm, doğumdan sonra 3 ay içerisinde tedavi edilmediğinde beyin hasarına yol açarak doku gelişimi üzerindeki etkisi en çarpıcı şekilde göstermektedir (Gaw & ark., 2013).

Hipotiroidizm, köpeklerde klinik olarak zihinsel durgunluk, letarji, kilo artışı ve simetrik endokrinel alopesi ile kendini göstermekle birlikte nöromusküler fonksiyon bozuklukları ve üremede sorunlar daha az ortaya çıkan belirtilerdir. Patogenezinde bağışıklık aracılı (immünopatojenik) bir mekanizma rol oynamakta olup hipoadrenokortisizm ve diabetes mellitus (DM) gibi diğer endokrinopatiler de eşzamanlı olarak gelişebilmektedir. Golden ve Labrador Retrieverler, Doberman Pinscher, İrlanda Seteri, Minyatür Schnauzer, Cocker Spaniel gibi orta ila büyük ırk köpeklerde özellikle de orta yaşlarda hipotiroidizm insidansı yüksektir. Hafif normokromik, normositik, nonrejeneratif anemi (Karagül & ark., 2000) ile alkalın fosfataz (ALP) ve kreatin kinaz (CK) seviyelerinde yükselme köpeklerde hipotiroidizmin laboratuvar bulguları arasında yer almaktadır. Ayrıca Greyhoundlarda değerlerin, diğer köpek ırklarına göre daha düşük seviyelerde görülmesi ırka özgü normal bir durumdur olup hipotiroidi açısından Greyhound ırk köpeklerde (Gaughan & Bruyette, 2001) değerlendirme yapılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Meyer & Harvey, 2010). Genellikle 2-6 yaş arasındaki orta yaşlı, kısırlaştırılmış dişi ve kastre edilmiş erkek

köpeklerde hipotiroidizm insidansı yüksek olmakla birlikte orta ve büyük ırk köpeklerde daha yaygın olarak görülmektedir (Aytuğ, 2019).

Kedilerde gelişen hipotiroidizm olguları genellikle iatrojenik nedenlerden kaynaklanmakta olup bilateral tiroidektomi, hipertiroidizmin tedavisi amacıyla aşırı methimidazol ya da radyoaktif iyodin kullanılması gibi diğer nedenlerden de kaynaklanabilmektedir (Nelson, 2012). Kedilerde ayrıca konjenital hipotiroidizm olguları da görülebilmektedir. Bu olguların görüldüğü kedi yavrularında yüksek doğum ağırlığı öyküsü görülmekte olup ilerleyen süreçte anormal ve gecikmiş büyüme durumu ortaya çıkmaktadır. Doğumdan 3 hafta sonra anormal büyüme belirtileri görülmeye başlanmakta ve 8 haftalık yaşta daha da belirginleşmektedir. Kedilerde, letarji, obezite, özellikle bilateral simetrik gövdede ve kulağın uç noktasında alopesi, sebore, bradikardi, deride kalınlaşma, uyuşukluk hali, zihinsel donukluk, gecikmiş diş çıkarma, karın şişkinliği ve kısırılık hipotiroidizmin klinik belirtileri arasında sayılabilmektedir (Greco, 2006). Özellikle kulak kepçesinde tüylerin dökülmesi, iatrojenik hipotiroidizmin en yaygın görülen klinik belirtisi olup, çoğunlukla subklinik seyretmektedir (Aytuğ, 2019). Kalıtsal forma sahip olan hipotiroidizm olgularının çoğu otozomal resesif özelliktedir (LaFranchi, 1979). Konjenital hipotiroidizm olgularında hiperkolesterolemi, hiperkalsemi ve hafif anemi gibi bulgular görülebilmektedir. Hem doğuştan hem de erişkin dönemin başlangıcında görülen hipotiroidizm olgularındaki hiperkolesterolemi bulguları, hepatik metabolizmanın yavaşlaması ve kolesterolün dışkı ile atılımının azalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yine konjenital hipotiroidizme bağlı görülen sekonder hiperkalsemi bulguları, böbrek klirensinin azalması ve kalsiyumun gastrointestinal emiliminin artması sonucu ortaya çıkmaktadır (Tau & ark., 1986).

Hipotiroidizmin tanısı, klinik belirtiler ile bu klinik belirtileri destekleyici klinik patolojiye, radyolojik bulgulara ve tiroid fonksiyon testine dayanmakta (Greco, 2006) olup serum serbest T₄

(free T₄, fT₄) ve endojen TSH konsantrasyonlarının ölçümü gerçekleştirilmelidir (Nelson, 2012).

Sonuçların doğru yorumlanabilmesi için yaşı önemli bir kriter olduğu da unutulmamalıdır (Kerr, 2002). Bir yaşı altındaki genç hayvanlarda serum tT₄ konsantrasyonu yüksek olup yaşı ilerledikçe düşmektedir. Ayrıca küçük ırklar da büyük ırklara göre daha yüksek hormon seviyelerinin görülmesi normaldir (Maden & Çuhadar, 2013). Serum total T₄ (tT₄) konsantrasyonu, yavru kedilerde yetişkin köpeklerle göre 2 ila 5 kat daha yüksektir. Ayrıca 5-6 haftalık sağlıklı yavru kedilerin de serum tT₄ konsantrasyonu sağlıklı yetişkin kedilere göre 2 ila 3 kat daha yüksektir. Serum serbest T₄ (free T₄, fT₄) konsantrasyonunda da yenidoğan kedilerde daha yüksek olması beklenmektedir (Greco, 2006).

Kedi ve Köpeklerde Hipertiroidizm

Hipertiroidizm (tirotoksikozis), özellikle orta yaşlı-geriatrik kedilerde yaygın olarak ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır (Aytuğ, 2019). Hipertiroidizm, tiroid bezinin fonksiyonundaki artış sonucu ortaya çıkan bir bozukluktur. İstirahat halinde oksijen tüketiminin ölçümü yapılarak belirlenmekte olan bazal metabolik hız testi, hipertiroidizm olgularında artmaktadır. Ayrıca, hipertiroidizm olgularında kolesterol katabolizmasında da artış görülmektedir (Karagül & ark., 2000).

Anamnez ve fiziksel muayene ile başlayan hipertiroidizm teşhisi için yüksek normal ya da hafif yükselmiş hematokrit (PCV), ortalama hücre hacmi (MCV) (Meyer & Harvey, 2010), eritrositozis ve hemoglobin artışı (Nelson, 2012) hematolojik bulgular olarak değerlendirilebilmektedir. Biyokimyasal açıdan, karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfatazdan (ALP) biri ya da birkaçında gözlenen hafif-orta düzeyli (100-400 IU/L) artışlar (Shiel & Mooney, 2007) ile serum üre nitrojen ve kreatinin konsantrasyonunda gözlenen artışlar önem arz etmektedir. Fakat, hepatik enzimlerde gözlenen artış 500 IU/L'den daha fazla ise hasta

hayvanın karaciğer hastalıkları bakımından da ayrıca değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Maden & Çuhadar, 2013).

Köpeklerde görülen tiroid tümörlerinin %85'ten fazlası büyük malignant solit kitleler tarzındadır (Maden & Çuhadar, 2013). Hiperplastik ya da bening adenomatöz tiroid bezi, kedilerde görülen hipertiroidizmin en yaygın nedenleridir. Nadir olarak tiroid karsinomları da kedilerde görülen hipertiroidizm olgularının %1-2'sinde görülebilen nedenlerdendir (Aytuğ, 2019).

Kedilerde hipertiroidizmle sonuçlanan tiroid bezinin fonksiyonel adenomatöz hiperplazisinde, genellikle bilateral hiperplazi söz konusudur (Peterson & Ward, 2007). En yaygın görülen klinik belirtiler arasında tüylerde matlaşma ve keçeleşme, lokal alopesi, polifaji, kilo kaybı, kusma, ishal, poliüri, polidipsi, hiperaktivite, agresif davranış hali sayılabilmektedir (Maden & Çuhadar, 2013). Hipertiroidili bazı kedilerde toplam bilirübin konsantrasyonunda da artış görülebilmekte olup bu bulguyla birlikte anormal karaciğer enzim testi sonuçlarının da görülmesi primer kolestatik karaciğer hastalığına da işaret edebilmektedir. Fakat, bu sonuçlar ışığında yapılan karaciğer biyopsilerinde fonksiyonel bozukluğu gösteren mikroskobik değişikliklerin genellikle çok az ya da yok olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, hipertiroidizm tedavisi ile gözlenen bu anormal karaciğer test sonuçları da düzelebilmektedir. Hipertiroidili çoğu kedide, dolaşımdaki toplam T₄ konsantrasyonunda artış görülmesi tanısal açıdan önemlidir. Tıbbi tedavinin belirlenmesi açısından, toplam T₄ konsantrasyonunun belirlenmesi ve toplam T₄ konsantrasyonunun referans aralığının alt sınırlarında seyretmesi hipertiroidizmin tanısı açısından gerekmektedir (Meyer & Harvey, 2010). Ayrıca yaşlı kedilerde klinik muayene esnasında palpasyon ile hissedilen servikal nodülün dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Nelson, 2012). Hipertiroidizm olgularında ırk predispozisyonu bulunmamakta olup, genellikle 8 yaş üstü kedilerde ortaya çıkan en yaygın endokrin sistem hastalığıdır. Kedilerde gelişen hipertiroidizm olgularında yaş aralığı 4-22 iken ortalama yaş ise 12'dir (Aytuğ, 2019).

Kedi ve Köpeklerde Ötiroidizm

Tiroid fonksiyonlarının normal olmasına rağmen tiroid ile ilişkili olmayan hastalıklar, bazı ilaçların kullanımı (**Tablo.1**) ve dengesiz beslenme durumlarında serum T₃ ve T₄ seviyeleri baskılanabilmektedir. Bu durum “ötiroid sendromu” olarak adlandırılmaktadır (Aytuğ, 2019).

Birçok ilaç tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilmektedir. Örneğin, heparin ve antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin gibi) hem serbest T₄ hem de serbest T₃ seviyelerinde yükselme; aspirin ise serbest T₄ seviyelerinde yükselme görülmesine neden olabilmektedir (Gaw & ark., 2013). Ayrıca tiroid hormonlarının, proteine bağlanma dengesi de ilaçlar ve endojen maddeler tarafından etkilenebilmektedir. Örneğin, östrojen bağlı forma kaydırmaktadır (Meyer & Harvey, 2010).

Obezite, gebelik ve kızgınlık gibi durumlar serum T₄ konsantrasyonunun artmasına, hipoproteinemi gibi durumlar ise serum T₄ konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır (Maden & Çuhadar, 2013).

Referans aralığın üst sınırlarında seyreden toplam T₄ konsantrasyonuna eşlik eden fT₄ konsantrasyonundaki artış hipertiroidizmi gösterebilirken, referans aralığın alt sınırlarında seyreden toplam T₄ konsantrasyona eşlik eden fT₄ konsantrasyonundaki artış tiroid dışı hastalığı olan ötiroidizmi gösterebilmektedir. Kedilerde primer hipotiroidizm nadir görülmekte olup dolaşımda azalan T₄ konsantrasyonlarının genellikle tiroid dışı bir hastalığa (Hasta ötiroid sendromu, HÖS) bağlı olarak görülmektedir (Peterson, 2006; Meyer ve Harvey, 2010).

Tablo 1: Tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilecek bazı ilaçlar

1	Glukokortikoidler (prednison, prednisolon)
2	Aspirin
3	Anabolik Steroidler
4	Furosemid
5	Karpofen
6	Sülfonamidler
7	Fenobarbital
8	Fenilbutazon
9	Klomipramin
1	Banamin
1	Fenitonin
1	Methimazol
1	Anti-tiroid hormon antikorları

Kaynak: Maden & Çuhadar, 2013; Aytuğ, 2019

Ayrıca birçok non-tiroidal hastalık (**Tablo 2.**), serum T₄ konsantrasyonunu etkileyebilmekte olup hastalığın şiddeti ile serum T₄ konsantrasyonunun baskılanması arasında direk bir ilişki bulunmaktadır (Nelson, 2012). Tiroid kaynaklı olmayan bu tür hastalıklarda görülen tiroid hormon konsantrasyonlarındaki azalmaların, hastalıkların katabolizmasına karşı koruyucu mekanizma olduğu düşünülmektedir (Ferguson, 2007).

Tablo 2. Ötiroidi sendromunun görülmesine neden olabilecek bazı non-tiroidal hastalıklar

1.	Bakteriyel bronkopnömoni
2.	Sepsis
3.	Distemper
4.	Sistemik lupus eritematozus (SLE)
5.	İntervertebral disk hastalığı
6.	Akut pankreatitis
7.	Akut böbrek yetmezliği (ABY)
8.	Kronik böbrek yetmezliği (KBY)
9.	Kronik hepatitis
10	Siroz
11	Diabetes mellitus (DM)
12	Sistemik mantar enfeksiyonları
13	Generalize demodikozis
14	Generalize bakteriyel furunkulozis
15	Lenfosarkom
16	Kardiyomiyopati
17	Gastrointestinal bozukluklar
18	Megaözefagus

Kaynak: Maden & Çuhadar, 2013

Hipotroidi genellikle köpeklerde görülmektedir, kedilerde ise hipertroidi tedavisini takiben iatrojenik hastalık olarak şekillenir. Rejeneratif olmayan anemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve hepatik enzimlerde hafif artışlar hipotridizmdeki fizyopatolojik değişikliklerdir. Hipertroidizm genellikle yaşlı kedilerde görülür ve bezin nodüler hiperplazisi veya adenomu ile ilgilidir. Hipertroidili kedilerin % 50'inde hematokrit değerinde, 2/3 de ise ALP, AST ve ALT değerlerinde artış bulunur.

Laboratuvar ve klinik veriler, finansal kısıtlamalar olduğunda veya bazı test seçenekleri diğerlerinden daha invaziv olduğunda olası tanı prosedürlerine öncelik vermede de yardımcı olabilir. Hipertroidili kedilerde genellikle karaciğer enzimleri artar, ancak birincil karaciğer hastalığı yoktur. Sonuç olarak, bir kedi kilo kaybediyorsa, taşikardi varsa ve boynunda elle tutulabilen bir nodül varsa, karaciğer biyopsisi planlamaktan ziyade T4 seviyesini ölçmek daha uygundur. Tanının doğrulanması için her zaman olduğu gibi görüntüleme çalışmaları, sitoloji veya biyopsi gibi diğer tanı yöntemlerine de sıklıkla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Aytuğ, N. (2019). Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları. 3.baskı, Malatya: Medipres Yayınevi.

Ferguson D. C. (2007). Testing for hypothyroidism in dogs. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*, 37 (4), 647–v. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.015>

Gaughan, K. R., & Bruyette, D. S. (2001). Thyroid function testing in Greyhounds. *American journal of veterinary research*, 62 (7), 1130–1133. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1130>

Gaw, A., Murphy, M., Srivastava, R., Cowan, R.A., & O'Reilly, D. S. J. (2013). Liver Function Tests, *Clinical Biochemistry E-Book: An Illustrated Colour Text*. Elsevier Health Sciences, 206-210.

Graham, P. A., Refsal, K. R., & Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*, 37 (4), 617–v. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.002>

Greco D. S. (2006). Diagnosis of congenital and adult-onset hypothyroidism in cats. *Clinical techniques in small animal practice*, 21 (1), 40–44. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.007>

Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R. & Sel, T. (2000). Klinik Biyokimya. 1. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi.

Kerr MG. (2002) Diagnostic endocrinology. *Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Haematology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science.

LaFranchi S. H. (1979). Hypothyroidism. *Pediatric clinics of North America*, 26 (1), 33–51. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)33670-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)33670-7)

Maden, M. & Çuhadar, F. (2013). Kedi ve Köpeklerde Endokrin Hastalıkların. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 4 (3), 35-60.

Meyer, D. J., & Harvey, J. W. (2010). Veteriner Laboratuvar Hekimliği: Yorumlama ve Tanı. *Çeviri Ed: Yeşildere T, Deprem O. Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti. İstanbul.*

Nelson RW. (2012). Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: Willard MD, Tvedten H, eds. *Clinical Diagnosis By Laboratory Methods*. 5th ed. St. Louise: Elsevier;

Panciera D. L. (2001). Thyroid function tests--what do they really tell us? *Journal of veterinary internal medicine*, 15 (2), 86–88. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2001\)15<86:etftwd>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2001)15<86:etftwd>2.0.co;2)

Peterson M. E. (2006). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical techniques in small animal practice*, 21 (1), 2–9. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.001>

Peterson, M. E., & Ward, C. R. (2007). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*, 37 (4), 633–v. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.001>

Scott-Moncrieff J. C. (2007). Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*, 37 (4), 709–vi. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.003>

Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2007). Testing for hyperthyroidism in cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 37 (4), 671–vi. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.006>

Tau, C., Garabedian, M., Farriaux, J. P., Czernichow, P., Pomarede, R., & Balsan, S. (1986). Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones. *The Journal of pediatrics*, 109 (5), 808–814. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80698-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80698-9)

BÖLÜM II

Kedi ve Köpeklerde Ekzokrin Pankreasın Fizyopatolojik Değerlendirilmesi

Tuba EKER¹
Yeliz KAYA KARTAL²
Mert PEKCAN³
Tevhide SEL⁴

Giriş

Pankreas endokrin ve ekzokrin fonksiyonları bulunan eşsiz bir organdır (Bertollini, 2017). Ekzokrin kısım pankreasın %80-90'ını oluşturur (Panizzia & Schulick, 2017). Ekzokrin pankreas, enzim ve zimojenleri üreten asiner hücre lobüllerinden oluşur ve tükürük bezine benzer bir yapıdadır. Asiner hücre lobülleri arasında insülin ve glukagon gibi hormonları sentezleyen ve salgılayan Langerhans adacıkları (endokrin pankreas) bulunur (Bertollini, 2017)

¹ Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası, Ankara/Türkiye, Orcid: 0009-0006-5973-7439, tubaeker1101@gmail.com

²Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3661-5504, yelizkaya06@gmail.com

³Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3084-125X, pekmert@yahoo.com

⁴ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9753-779X, tevhidesel@gmail.com

& Case, 1986). İnsülin ve glukagon kan glikoz seviyesini düzenlemekten sorumlu olan hormonlardır (Çağlar, Gönül & Songur, 2014). Anatomik olarak kedi ve köpeklerde dar uzun, V şekilli bir organdır ve apeksi cranial olarak abdomenin sağını gösterir. Apeks aynı zamanda sağ ve sol pankreas lopları arasında bir açı oluşturur. Sağ lop duodenuma daha yakın bir yerde bulunurken sol lop ise daha geniş olup abdomenin orta hattını geçerek omentumda uzanır (Bertollini, 2017 & Çağlar, Gönül & Songur, 2014).

Pankreas günde yaklaşık 20 enzim içeren 2000 mL renksiz, kokusuz ve izoozmotik pH'ı 7.6-9 arası olan bir sıvı üretir. Ekzokrin pankreas esasında 2 farklı entegre birimden oluşur, bunlar asinus ve duktal ağdır (Conwell, Banks & Greenberger, 2018 & Paniccchia & Schulick, 2017).

- a) Asinus: Sindirim enzimlerinin üretimi ve salgılanmasını sağlar. Asiner hücreler endoplazmik retikulum açısından zengin polarize epitel hücrelerdir ve içinde bol miktarda salgı salgılayan zimojen granülleri ile karakterizedir (Çağlar, Gönül & Songur, 2014 & Paniccchia & Schulick, 2017).
- b) Duktal Ağ: 2 önemli işleve hizmet eder bunlar: ekzokrin sekresyonların asiniden duodenuma taşınması ile bikarbonat ve elektrolitler açısından zengin bir çözeltinin üretilmesidir. Duktal ağda salınan bikarbonat ve su, asiner salgıların pankreas kanalları boyunca taşınmasını ve yıkanmasını kolaylaştırır. En önemlisi pankreas enzimlerinin salgılandığı çözeltinin pH'ını optimize eder (Çağlar, Gönül & Songur, 2014 & Paniccchia & Schulick, 2017).

Ekzokrin pankreasın birincil görevi sindirim enzimlerinin sentezlenmesi ve salgılanmasını sağlamaktır. Bu enzimler başlıca tripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz, amilaz ve lipaz olarak

sıralanabilir. Tripsinojen bağırsakta enterokinazlar tarafından aktifleştirilir ve aktif hale gelen tripsin de diğer enzimleri aktif hale getirirken lipaz ve amilaz aktif şekilleriyle salgılanırlar (Case, 1986).

Ekzokrin salgılar zamansal olarak sindirim arası dönem ve sindirim salgısı dönemi olarak kategorize edilebilir. Bu salgılar birbirleriyle yakın etkileşim halinde bulunan hormonal ve nöral sistemlerden etkilenir. Mide asidi duodenum mukozasından sekretin salınımı için uyarıcıdır ve bu da pankreatik duktal hücrelerinden su ve elektrolit salgılanmasını uyarır. Duodenal mukozadan kolesistokinin salınımı büyük ölçüde uzun zincirli yağ asitleri, esansiyel amino asitler (triptofan, fenilalanin, metiyonin) ve mide asidinin kendisi tarafından tetiklenir (Paniccia & Schulick, 2017). N. vagus ile birlikte sekretin ve kolesistokinin hormonları da pankreasın ekzokrin salgısında rol alır (Conwell, Banks & Greenberger, 2018 & Paniccia & Schulick, 2017). Uyarımlar sonucunda sindirim enzimlerini içeren bikarbonattan zengin bir sıvı üretir (Center, 2010). Aynı zamanda bu enzimlerin işlevi için optimal bir pH sağlar (Conwell, Banks & Greenberger, 2018). Sekretin su ve bikarbonat salınımını uyarır kolesistokinin ise sindirim enzimlerinin asiner komplekslerden boşalmasını sağlar (Center, 2010). Su ve bikarbonat salgısında kolesistokinin az da olsa etkisi vardır. Bikarbonatın pankreas salgıları içinde birincil fizyolojik öneme sahip iyon olduğu da unutulmamalıdır (Conwell, Banks & Greenberger, 2018).

Pankreas fonksiyon testleri direkt ve indirekt olmak üzere 2 ana kategoride toplanabilir. İndirekt testler sindirim enzimlerinin azalması veya yokluğundan kaynaklanan sonuçların değerlendirilmesine odaklanan noninvaziv testlerdir. Direkt testlerin amacı pankreas salgı içeriğini (yani sindirim enzimi, bikarbonat ve

sekresyon hacmi) ölçmek ve karakterize etmektir. Bazı testler yemek veya hormonal salgılatıcılar (ör: sekretin ve kolesistokinin) uygulanması yoluyla pankreas stimülasyonu gerektirir (Paniccia & Schulick, 2017 & Williams, 1994).

Başlıca Pankreas Hastalıkları ve Fizyopatolojisi

Kedi ve köpeklerin en önemli pankreas hastalıkları pankreatitis ve pankreas tümörleridir (Bertollini, 2017 & Lindermann & ark., 2012). Bunların yanında pankreatik atrofi (Cridge & ark., 2021), ekzokrin pankreatik yetmezlik (EPY) (Jôrg & David, 1999 & Xenoulis, 2020) ve asiner hücre atrofisi (Andriuli & ark., 1981) diğer önemli hastalıklardır. Pankreasın yangısal hastalıkları öncelikle ekzokrin kısmını etkiler ve genellikle genç hayvanlarda nadir görülür (Center, 2010). Pankreas hastalıklarına yatkınlık yaratan birçok sebep vardır. Bunlardan birkaçı obezite, yüksek yağlı diyet, hipertrigliseridemi, hiperlipoproteinemi, bazı ilaçlar, duodenal reflüks, kolanjit, FIP ve abdominal travmadır (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017).

1) Pankreatitis

Akut pankreatitis, fibrozis ve atrofi gibi kalıcı değişikliklerle ilgili olmayan ekzokrin pankreas yangısı olarak tanımlanır. Kronik pankreatitiste ise fibrozis ve asiner hücre atrofisi söz konusudur (Chartier & ark., 2014 & Cridge & ark., 2023). Kedilerde vakaların çoğu idiyopatiktir ve pankreas fonksiyon bozukluğuna yol açar. Köpeklerde serum amilaz ve lipaz konsantrasyonları pankreatitis tanısı için yeterliyken kedilerde tanısal bir değeri yoktur. Tripsin benzeri immünreaktivite (TLI) tanı için kullanılabilir (Gerhardt & ark., 2001 & Steiner, 2003). Pankreatitis klinik tabloya; depresyon, anoreksiya, mide bulantısı, kusma, ishal, pityalizm, halsizlik ve sağ

kranial karın ağrısı olarak yansır (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017).

Pankreatitisin fizyopatolojisinde ise; Akut pankreatitli köpeklerin %50-65'inde ve kedilerde %33'ünde kreatinin ve %57'sinde (BUN) artmıştır. Genellikle dehidratasyon ve hipotansiyon nedeniyle prerenaldir. Potasyum, köpeklerde vakaların %20'sinde ve kedilerde %56'sında azalmıştır. Hipokalemi, kusmayla artan kayıp ve sıvı tedavisiyle böbrek kaybına bağlı olarak artı hipovolemi nedeniyle azalmış alım ve aldosteron salınımındandır. Sodyumda ise dehidratasyondan kaynaklı artış veya kusmaya bağlı sekonder kayıplardan azalma görülebilir. Akut pankreatitte kalsiyum kedilerde genellikle, köpeklerde nadiren azalır, azalma kedilerde zayıf bir prognostik göstergedir, ancak köpeklerde prognostik bir önemi yoktur. Kalsiyumdaki azalma, peripankreatik yağda sabunlaşma ve glukagon salınımının kalsitonini uyarmasıyla oluşabilir. Kusma ve GI salgılarında kayıp nedeniyle, köpeklerde klorür çok yaygın olarak azalır. Fosfat, köpeklerde böbrek yetmezliğine bağlı böbrek atılımının azalması nedeniyle sıklıkla artar; kedilerde nadiren artar. Glikoz düzeyleri ise köpeklerin %40-88'inde ve kedilerin %64'ünde artar, artışın nedeni insülinin azalması ve glukagon, kortizol ve katekolaminlerin artmasıdır. Sepsis veya anoreksiya varsa köpeklerin %40 da glukoz düzeylerinde azalma gözlenir. Albümin dehidratasyon nedeniyle köpeklerin %39-50'sinde kedilerin %8-30'unda artar, fakat bağırsaklardan kayıp, yetersiz beslenme, eş zamanlı karaciğer hastalığı veya böbrek kaybı varsa köpeklerin %17'sinde ve kedilerin %40'ında azalma şekillenir. ALT, AST gibi hepatoselüler enzimleri, ALP ve GGT gibi kolestatik enzimleri ile bilirubin düzeyleri hem köpeklerin hem de kedilerin %60-70'inde artmıştır. Kolesterol ve trigliserid düzeyleri ise her iki

türde de artmıştır, neden mi sonuç mu olduğu belirsizdir (Duncan & ark. 1994; Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017).

İnflamatuvar yanıttan dolayı nötrofiller artmıştır, fakat bazı kedilerde tüketimden dolayı azalmıştır ve kötü bir prognoz göstergesi olabilir. Hematokrit değeri hem köpeklerin hem de kedilerin yaklaşık %20'sinde dehidratasyondan dolayı artmış ve kronik hastalık veya gastrik ülserasyondan dolayı %20'sinde azalmıştır. Trombositler köpeklerde şiddetli vakalarda genellikle azalmıştır (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017).

2) Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik (EPY)

Pankreasın %90'ından fazlası yıkıma uğradığında meydana gelir. Meydana geldiğinde de ekzokrin pankreasın işlev gören kısmı, sindirim enzimleri, bikarbonat, pankreatik intrinsik faktör ve antimikrobiyal proteinlerin üretimi ve salgılanması konusunda yetersiz kalır. En önemli sonucu besinlerin iyi sindirilememesidir. Bir diğer önemli sonucu ise kobalaminin emilimi ile ilgilidir. Ekzokrin pankreas köpeklerde intrinsik faktör için önemli kaynaklardan biri kedilerde ise ana kaynaktır. Bu nedenle EPY kedi ve köpeklerde kobalaminin malabsorbsiyonuna yol açar. Bazı köpek ırkları bu hastalığa yatkındır: Alman çoban köpeği, Cavalier King, Charles Spaniel, Rough Collie, Cocker Cpaniel, West Highland White Terrier ve Chow Chow. Kediler içinse herhangi bir ırk predispozisyonu bildirilmemiştir. EPY'ye neden olan diğer nedenler şöyle sıralanabilir: pankreatik kanal tıkanıklığı, pankreas hipoplazisi, aplazisi ve neoplazisi (Watson, 2015 & Xenoulis, 2020). EPY' de klinik bulgular ise şöyle sıralanabilir: kilo kaybı, iştah, kaprofaji, pika, dışkının kıvamı ve renginde değişim, tüy kalitesinde düşüş, şişkinlik ve nadir de olsa pıhtılaşma bozukluğu. EPY'de

pankreas sindirim enzimlerinin sentez ve salgılanmasında ortaya çıkan eksiklik, sindirim enzimlerinin proksimal duodenum lümenine yetersiz iletilmesine yol açar. Lüминаl enzim eksikliği, proteinlerin, yağların ve karbonhidratların, bağırsak epiteli tarafından emilimleri için gerekli olan bileşen monomerlerine (amino asitler, yağ asitleri ve mono- ve disakkaritler) sindirimini engeller. Bu malabsorptif durum beslenme eksikliklerine ve kalori açıklarına yol açar. Yetersiz beslenme ve negatif enerji dengesinden kaynaklanan katabolik durum, özellikle köpekler olmak üzere birçok etkilenen hastada gözlemlenen önemli kilo kaybına ve polifajiye neden olur. Bağırsak lümeninde sindirilmemiş ve emilmeyen makromoleküllerin varlığı, EPI'li köpek ve kedilerde ozmotik ishale neden olur (Cridge & ark., 2023; Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). EPY'nin kendisi pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) ile tedavi edilebilirken, optimum klinik yanıtları elde etmek için genellikle ilişkili kobalamin eksikliklerinin yönetilmesi ve kişiye özel beslenme yaklaşımları gerekir. Araştırmalar, EPI'nin enterik mikrobiyota disbiyozu (EMD) ile komplike olduğunu ileri sürmektedir ve bunun PERT'e rağmen klinik belirtilerin devam etmesine katkıda bulunan bir faktör olduğundan şüphelenmektedir (Cridge & ark., 2023).

Ekzokrin Pankreas Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Parametreler

1) Tripsin Benzeri İmmunreaktivite (TLI)

EPY tanısında kullanılan bir testtir ve daha çok köpeklerde tercih edilir (Xenoulis, 2020). Normal bir pankreasta asiner hücrelerin fizyolojik döngüsü az miktarda tripsinojenin kana karışmasına izin verir. EPY'li bir hayvanda pankreatik asiner hücrelerde sentezlenen tripsinojen miktarı büyük ölçüde azalır ve

tripsinojen pankreasa özgü olduğu için kandaki tripsinojen konsantrasyonu da ciddi ölçüde azalır (Dossin, 2011). Tripsinojen ve tripsin birlikte ölçüldüğünden dolayı TLI denir. Test türe özgüdür ve kedi köpekler için kullanımı onaylanmıştır. Serum TLI beslenmeden sonra artar bu sebeple ölçüm 12 saat açlık sonrası yapılmalıdır (Dossin, 2011 & Mansfield, 2013).

EPY teşhisi için serum TLI'nın düşüşünün duyarlılığı ve özgüllüğü köpeklerde neredeyse %100'dür ve muhtemelen kedilerde de yüksek olduğu düşünülmektedir. EPY dışında TLI'nın düşmesinin tek nedeni aşırı protein malnütrisyonudur. Bunun nedeni de pankreatik enzim sentezinin köpeklerde düşük proteinli diyetle adaptif bir yanıt vermesi ve serum TLI ile diyetin protein içeriği arasında doğrudan bir ilişki olmasıdır (Dossin, 2011). Test sonuçları analiz edilirken böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak TLI konsantrasyonunun da değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Xenoulis, 2020). Glomerüler filtrasyon hızı düşüşünde serum TLI konsantrasyonu artabilir (Steiner & Williams, 2000).

Normal TLI değer aralığı kedilerde 12-82 µg/L köpeklerde de 5,7-45,2 µg/L aralığındadır (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Test sonuçları kedilerde $\leq 8,0$ µg/L ve köpeklerde $\leq 2,5$ µg/L olması durumunda ise klinik tablo da uyumluysa EPY tanısı veya akut/kronik pankreatitis tanısı koyulabilir. (Steiner, 2011; Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Birçok testte olduğu gibi TLI için de gri alan vardır. Köpeklerde 2,5-5,7 µg/L ve kedilerde 8-12,4 µg/L'dir. Bu gri bölgede TLI sonucu veren hayvanlar EPY'ne sahip olabilir veya olmayabilir. Bu sebeple testler 1-3 ay içinde tekrarlanmalıdır (Dossin, 2011; Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Ayrıca bu belirsiz aralıkta sonuç veren hastalar

kronik bağırsak hastalıkları açısından da değerlendirilmelidir. Yine bu aralıkta sonuç veren hayvanların bazılarının subklinik EPY'ye sahip olabileceği ve gelecekte de klinik EPY geliştirebileceği beklenmektedir (Xenoulis, 2020).

2) Serum Amilaz ve Lipaz

Pankreatik yangı serum enzim seviyesinin artmasına neden olur (Conwell, Banks & Greenberger, 2018). Köpekte serum amilaz ve lipaz aktivitelerinde günlük bir ritim (amilaz için 220 U/L ve lipaz için 120 U/L'lik bir tepe ve dip arasındaki fark) vardır (Dossin, 2011). Epigastrik ağrı ile birlikte normalin 3 katı değerler akut pankreatitis tanısını kuvvetle düşündürür (Conwell, Banks & Greenberger, 2018). Akut pankreatitis tanısında daha çok serum lipaz tercih edilir. Serum amilaz konsantrasyonu köpekler için %18 duyarlılığa sahiptir (Cridge & ark, 2021). Ne serum amilazı ne de lipaz kedilerde pankreatitin iyi bir göstergesi değildir (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Akut pankreatitiste serum amilaz ve lipaz genellikle başlangıçtan sonraki 24 saat içinde yükselir ve 3-7 gün boyunca o şekilde kalır. Değerlerin yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Pankreatik duktal bozulma, duktal obstrüksiyon veya psödokist oluşumu olmadığı sürece seviyeleri 7 gün içinde normale döner. 7 günün sonunda pankreatitis bulguları devam etse de değerler normale dönme eğilimindedir. Tüm bunların dışında serum ve idrardaki amilaz yükselmesinin pankreatitis dışındaki birçok durumda da meydana geldiği bilinmelidir (Brobst, Ferguson & Carter, 1970 & Conwell, Banks & Greenberger, 2018).

Lipaz için referans aralığı kedilerde 10-450 U/L, köpeklerde 77-695 U/L aralığındadır. Amilaz içinse bu değerler kedide 100-

1200 U/L, köpekte 290-1125 U/L'dir (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Köpek pankreatitisinde lipaz artmadıkça plazma amilaz aktivitesi artmaz. Bu nedenle amilaz aktivitesinin ölçülmesinin yararlı olmadığı düşünülmektedir (Mia, Koger & Tierney, 1978). Kedilerde ise pankreatitis tanısı için amilaz ve lipaz kullanımı nadiren bildirilmiştir. Kedilerde deneysel pankreatitiste serum lipazı artarken serum amilazı azalmıştır (Dossin, 2011).

Testler amilaz ve lipazın pankreastan mı yoksa başka bir dokudan mı geldiğini ayırt edemediğinden ötürü çok spesifik yöntemler değildir. Yorumlarken artmış serum aktivitesinin pankreas ilişkili olmayabileceği de göz önünde bulundurmak gerekir. Örneğin böbrek fonksiyonu azalan köpeklerde serum amilaz ve lipaz düzeyinin 2-3 kat artıyor olması gibi (Steiner, 2011; Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Serum amilaz ve lipaz aktivitesi GFR azalması, neoplazi, karaciğer hastalıkları ve enteritis gibi nedenlere bağlı olarak da artış gösterir. Kortikosteroid uygulaması sonrası ise serum lipaz aktivitesi artarken serum amilaz aktivitesi azalır (Steiner, Rutz & Williams, 2006). Deksaametazon tedavisi serum lipaz konsantrasyonlarını artırabilir. Buna karşılık, serum amilazı kortikosteroidlerle tedavi edilen sağlıklı köpeklerde azalabilir (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017).

Kedilerde pankreatitis durumunda serum lipaz aktivitesi normal seyrettiğinden kedilerde kullanışlı değildir (Forman & ark., 2004). Köpeklerde ise kullanışlı olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür (Mansfield, 2013 & Strombeck, Farver & Kaneko, 1981). Serum amilaz ise hem kedi hem de köpeklerde duyarlı değildir. Normal üst sınırın 3 kat üzerindeki serum amilaz ve lipazdaki bir artış

pankreatitis ile ilişkilendirilebilir fakat kesin teşhis için ek testler de yapılmalıdır (Mansfield, 2013).

3) Fekal Elastaz-1 Ölçümü

Son zamanlarda köpek EPY'sinde çalışılan test fekal elastaz-1 ölçümüdür. Elastaz-1 hidrolize dirençli ve bağırsak geçişi sırasında stabil olan pankreasa özgü bir proteazdır (Dossin, 2011). Dışkıda elastaz-1 tayini için köpeklere özgü ELISA geliştirilmiştir. %100'lük yüksek duyarlılığa rağmen EPY tanısı için sadece %56'lık özgüllüğe sahiptir. Testin gerçekleştirilmesinin kolay olması tanı konulmasında mantıklı bir yaklaşım gibi görünse de tanı serum TLI konsantrasyonu ölçümü ile de desteklenmelidir (Dossin, 2011 & Xenoulis, 2020).

4) Pankreatik Lipaz Immunreaktivite (PLI)

Kedi ve köpeklerde pankreasa özgü lipazın izolasyonu ve saflaştırılmasından sonra ölçümü yapılabilir. Bu enzim köpeklerde pankreasa çok spesifiktir ancak kedilerdeki doku dağılımı bildirilmemiştir. RIA ve ELISA gibi türe spesifik teknikler kullanılarak ölçülebilir. Pankreatitis teşhisinde en güvenilir tanı yöntemidir (Dossin, 2011 & Steiner, 2011). Normal değer aralıkları kedilerde 0,1-3,5 µg/L köpeklerde ise 0-200 µg/L aralığındadır. PLI için yüksek değerler kediler için >12 µg/L ve köpekler için >400 µg/L pankreatit tanısıyla tutarlıdır (Sharkey & Radin, 2010 & Thompson, 2017). Köpeklerdeki uzun süreli kortikosteroid tedavisinden veya diyetteki yağ oranından etkilenmez fakat yemek yeme sonrası PLI'da hafif bir artış olur. Bu yüzden test aç hayvanlarda değerlendirilmelidir (Dossin, 2011 & Steiner, 2011).

5) Bentiromid Absorbsiyon Testi

Kimotripsin aktivitesini tespit etmek için dolaylı bir yöntem, pankreatik ekzokrin yetmezliği olan köpekleri bağırsak malabsorpsiyonu olanlardan ayırmak için bir araç olarak tanımlanmıştır. Sentetik peptit N-benzoil tirozin-P-aminobenzoik asit (bentiromid) köpeklere oral yoldan uygulanır. Duodenumda kimotripsin mevcutsa bentiromidin hidrolizi gerçekleşir ve P-aminobenzoik asit (PABA) açığa çıkar, bu asit daha sonra emilir ve ardından 6 saat içinde idrarla atılır. İdrar veya plazma PABA için analiz edilir. PABA atılımının %43'ten az olması pankreatik ekzokrin yetmezliği şüphesi olan köpekleri tanımlar. Pankreatik ekzokrin hastalığı olan köpekleri tespit etmek için 30 veya 60 dakikalık kan PABA seviyeleri kullanılmıştır ancak bu yöntem ekzokrin pankreas yetmezliği olan köpekleri 6 saatlik idrar atılımı kadar tutarlı bir şekilde tanımlamamıştır. Bentiromid testinin sonuçlarını etkileyebilecek faktörler arasında gastrik boşalma hızı, PABA'nın intestinal emilimi ve peptidin diğer peptidazlar tarafından parçalanması yer almaktadır (Toskes, 1984).

6) Tripsinojen Aktivasyon Peptidi (TAP)

Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), enterokinazın tripsinojen üzerindeki etkisiyle üretilen bölünme peptididir. Normalde TAP bağırsak lümeninde üretilir ve emilmez. Ancak, pankreatitte olduğu gibi pankreasta anormal tripsinojen aktivasyonu olduğunda, TAP dolaşıma salınır ve daha sonra böbrek tarafından elimine edilir. Sağlıklı köpeklerde TAP ölçümü için bir referans aralığı oluşturulmuş ve köpek pankreatiti için tanısal bir test olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Ne yazık ki, TAP ölçümü köpeklerde pankreatit teşhisi için spesifiktir ancak çok hassas değildir; rutin klinik kullanım için hazır olmadığından tavsiye edilemez. Bu nedenle, TAP konsantrasyonu köpeklerde pankreatit

tanısı için hassas veya spesifik bir test değildir ve serum lipaz aktivitesinden daha iyi değildir. Yakın zamanda, TAP akut pankreatitisli bir grup kedide değerlendirilmiş ve durumun teşhisi için TLI'ye göre herhangi bir fayda göstermemiştir. Ayrıca, bu test ticari laboratuvarlarda mevcut değildir (Dossin, 2011).

7) Tripsin- α 1PI

Köpeklerde pankreatit teşhisi için serum tripsin- α 1PI komplekslerinin ölçülmesi önerilmiştir. Normal bir hayvanda tripsin kanda bulunmamalıdır ve bulunduğu da proteaz inhibitörü α 1PI ile hızla kompleks oluşturur. Bu nedenle, serum tripsin- α 1PI kompleksleri, tripsinojenin pankreasta tripsine aktivasyonunun ve α 1PI tarafından ikincil nötralizasyon ile kana sızmasının iyi bir göstergesidir. Serum tripsin- α 1PI testi köpeklerde doğrulanmıştır, ancak pankreatitli köpeklerin az bir kısmında referans aralığın üzerinde tripsin- α 1PI kompleksleri tesbit edilmiştir (Dossin, 2011).

Sonuç olarak, pankreas hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan glandüler bir organdır. Ekzokrin pankreas, pankreas sıvısının bir parçası olan ve yağların, karbonhidratların ve proteinlerin sindiriminde rol oynayan enzimler üretir. Pankreas bozukluklarında belirgin klinik biyokimyasal bulgular arasında hiperamilazemi (yani kanda amilaz seviyesinin artması); sindirim enzimlerinin erken, asiner içi aktivasyonu (yani tripsinojenin tripsine dönüşümü); pankreasta inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan proinflamatuvar medyatörlerin (örneğin, anahtar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa-B [NF- κ B]) indüksiyonu; ve apoptoz ve nekroz yoluyla asiner hücre ölümü yer alır. Bazı pankreas enzimlerinin, örneğin amilaz veya tripsin gibi, yüksek kan düzeylerinin glikoz homeostazisi ve obezite

eksikliği ile örtüşmesi önemlidir. Ekzokrin pankreasın değerlendirilmesinde yaş veya cinsten bağımsız olarak, gastrointestinal disfonksiyon klinik belirtileri gösteren herhangi bir köpek veya kedi için TLI ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Serum TLI için türlere özgü analizler köpekler ve kediler için mevcuttur. Pankreatik enzim replasman tedavisine başlandıktan sonra EPI için prognoz hem köpekler hem de kediler için iyidir, ancak tedaviye optimum yanıt için genellikle kobalamin takviyesi ve diyet değişikliği gereklidir.

Kaynaklar

Andriulli, A., Masoero, G., Felder, M., Vantini, I., Petrillo, M., Cavallini, G., Porro, G. B., Dobrilla, G. & Verme, G. (1981). Circulating trypsin-like immunoreactivity in chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 26 (6), 532–537.

Bertolini, G. (2017). The Exocrine Pancreas. Bertolini, G (Ed). In: *Body MDCT in small animals* (1st ed., pp. 183-197). Springer.

Brobst, D., Ferguson, A.B. & Carter, J.M. (1970). Evaluation of serum amylase and lipase activity in experimentally induced pancreatitis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 157 (11), 1697-1702.

Case, R. M. (1986). Physiology and biochemistry of the exocrine pancreas. *Current Opinion in Gastroenterology*, 3: 629–647.

Center, S. A. (2010). The liver, biliary tract, and exocrine pancreas. Peterson, M. E. & Kutzler, M. A. (Eds.) In *Small Animal Pediatrics* (pp. 368–390) Elsevier.

Chartier, M. A., Hill, S. L., Sunico, S., Suchodolski, J. S., Robertson, J. E. & Steiner, J. M. (2014). Pancreas-specific lipase concentrations and amylase and lipase activities in the peritoneal fluid of dogs with suspected pancreatitis. *The Veterinary Journal*, 201(3), 385–389.

Conwell D.L., Banks P.A., Greenberger N.J. (2018). Biochemistry and physiology of pancreatic exocrine secretion.

Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo D. L. & Loscalzo, J. (Eds) In *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th ed). McGraw-Hill Education.

Cridge, H., Twedt, D. C., Marolf, A. J., Sharkey, L. C. & Steiner, J. M. (2021). Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35 (6), 2572–2587.

Cridge, H., Williams, D. A. & Barko, P. C. (2023). Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1–10. <https://doi.org/10.2460/javma.23.09.0505>

Çağlar, V., Gönül, Y. & Songur, A. (2014). Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. *International Journal of Clinical Research*, 2 (2), 77–82.

Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26 (2), 86–97.

Duncan, J. R., Prase, K. W. & Mahaffey E. A. (1994). *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical pathology*. 5. Edition UK: John Wiley & Sons Publication.

Forman, M., Marks, S., De Cock, H., Hergesell, E., Wisner, E., Baker, T., Kass, P., Steiner, J. & Williams, D. (2004). Evaluation of Serum Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity and Helical Computed Tomography versus Conventional Testing for the Diagnosis of Feline Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18 (6), 807–815.

Gerhardt, A., Steiner J. M., Williams, D. A., Kramer S., Fuchs, C., Janthur, M., Hewicker-Trautwein, M. & Nolte, I. (2001)

‘Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15 (4), 329–333.

Jôrg, M. S. & David, A. W. (1999). Feline exocrine pancreatic disorders. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 29 (2), 551–575.

Linderman, M. J., Brodsky, E. M., De Lorimier, L., Clifford, C. A. & Post, G. S. (2012). Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11 (3), 208–218.

Mansfield, C. (2013). Practical interpretation and application of exocrine pancreatic testing in small animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 43 (6), 1241–1260.

Mia, A.S., Koger, H.D. & Tierney, M.M. (1978). Serum values of amylase and pancreatic lipase in healthy mature dogs and dogs with experimental pancreatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 39 (6), 965-969.

Paniccia, A., Schulick, R. D. (2017). Pancreatic physiology and functional assessment. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2, 66-76.

Sharkey, L. C. & Radin, J. (2010). *Manual of Veterinary Clinical Chemistry: A Case Study Approach*. USA: TetonNew Media.

Steiner, J. M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 33 (5), 1181–1195.

Steiner, J. M. (2011). Exocrine Pancreatic Insufficiency. NAVC Conference Small Animal – Gastroenterology.

Steiner, J. M., Rutz, G. M., & Williams, D. A. (2006). Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 67 (1), 84–87.

Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2000). Serum Feline Trypsin-Like Immunoreactivity in Cats with Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 627-629.

Strombeck, D.R., Farver, T. & Kaneko, J.J. (1981). Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 42 (11), 1966-1970.

Thompson, M. (2017). *Small animal Medical Differential diagnosis: A Book of Lists*. 3rd ed. USA: Elsevier.

Toskes, P. P. (1984). The bentiromide test for pancreatic exocrine insufficiency. *Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 4 (2), 74–79.

Watson, P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56 (1), 3–12.

Williams, D. A. (1994). Diagnosis and management of pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 35 (9), 445–454.

Xenoulis, P. G. (2020). Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 583–590.

BÖLÜM III

Köpeklerde İntravenöz İohexzol Uygulamasının Renal Parametrelere Etkisi

Efe KURTDEDE¹

Giriş

Beşerî hekimlikte radyografik görüntüleme yöntemlerinde iyotlu kontrast maddelerin kullanımı 1990'lı yıllardan önce yaygındır. Noninvazif tanı yöntemi olarak ultrasonografinin geliştirilmesiyle birlikte karın içi organlarının ve kalbin görüntülenmesinde iyotlu kontrast maddelerin kullanım sıklığı azalmıştır (Lewis & Hosgood 1992, Ficherouille & ark. 2024, Roels & ark. 2024).

Veteriner hekimlikte ise 2000'li yılların başından itibaren ileri tanı yöntemlerinden biri olan bilgisayarlı tomografiye (BT) erişilebilirlik oranı artmıştır. BT görüntüleme yönteminde organ bozukluklarının tanısının konulmasında önemli veriler

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-8436-3332, efekurtdede@gmail.com

sağlanmaktadır. BT görüntüleme tekniğinden yararlanılarak yapılan görüntülemelerden en önemlileri damar yapının incelenmesini içeren bilgisayarlı tomografik anjiyografi, damarların arteriyel ve venöz fazlarını inceleyen multi-faz anjiyografi ve organ perfüzyonlarının helikal multi slice BT ile değerlendirilmesidir. BT yönteminin çoğu uygulamalarında intravasküler iyotlu kontrast madde kullanıldığından bu yıllardan itibaren veteriner hekimlikte intravasküler iyotlu kontrast madde kullanımında önemli artış gözlenmektedir. İyotlu kontrast maddelerin intravasküler kullanımında hastanın genel sağlık durumu ve vücut sıvılarının fizikokimyasal duyarlılığına göre değişmek üzere başta böbrekler olmak üzere çeşitli organlarda yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle veteriner hekimlikte 2000'li yıllardan sonra iyotlu kontrast madde kullanımının endikasyonlarına ve kontendikasyonlarına ilişkin araştırmalarda dikkati çekecek sayıda artış gözlenmektedir (Kawamura & ark., 2023, Kirberger & ark., 2012, Walker & ark., 2023, Goic & ark., 2016, Seeliger & ark., 2014).

Tanısal görüntülemelerde kullanılan iyotlu kontrast maddeler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Singh & Daftary, 2008). Birinci nesil iyotlu ajanların tamamı yüksek ozmolar iyonik monomerlerden oluşmaktadır (Widmark, 2007). Bu iyotlu ajanların ozmolaritelerinin yüksek oluşu yan etki oluşturma potansiyelini artırdığından araştırmacılar daha güvenli olan ikinci ve üçüncü nesil iyotlu ajanları geliştirmişlerdir.

İkinci nesil iyotlu ajanlar (iopamidol ve ioheksol) düşük osmolariteye sahip non-iyonik monomerlerdir. İkinci nesil iyotlu bir kontrast madde olan ioheksol (5-[(asetil)(2,3-dihidroksipropil) amino)]-N,N'-bis (2,3-dihidroksipropil)-2,4,6,-tri-iyodobenzen-

1,3-dikarboksamid) iyonik olmayan, iyotlu ve suda çözünebilen bir kontrast maddedir (Nilsson-Ehle, 2001). İohexzolün intravenöz enjeksiyonundan sonra iohexzol plazma proteinlerine bağlanmadığından glomerüler filtrasyondan kolayca geçer ve tubüler sekresyona veya reabsorpsiyona uğramadan idrarla renal pelvise atılır. Bu nedenle hekimler arasında glomerüler filtrasyon hızının (GFR) tayini için iohexzol maddesi uygun bir belirteç olarak kabul görmektedir. Damarların yapısı ve reaktif özellikleri ikinci jenerasyon iyotlu kontrast maddelere karşı daha dirençli olduğundan bu ajanların kullanılması sonucu daha az sayıda yan etki ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tanısal hekimlik alanında BT görüntülemelerinde kontrast madde olarak ikinci nesil iyotlu ajanlar tercih edilmektedir. İyotlu kontrast maddelerin radyo-opasite kalitesi içerdikleri iyot konsantrasyonu ile ilgili olduğundan, iyi bir iyotlu kontrast madde jenerasyonunu oluşturabilmek için söz konusu maddenin iyot konsantrasyonunu maksimuma çıkarırken, ozmolaritesini en düşük düzeye indirmek amaçlanmaktadır (Krutzen & ark., 1984, Olofsson & ark., 1996, Frennby & ark., 2002).

Üçüncü nesil iyotlu kontrast maddeler (iodiksanol ve iotrolan) iso-ozmolar ve non-iyonik dimerlerdir. Bu grup iyotlu kontrast ajanlar günümüze kadar bilinen ajanlar içinde en güvenli kontrast ajanlar olarak tarif edilmektedir. Ancak, üçüncü nesil iyotlu kontrast ajanların maliyetinin yüksek oluşu bunların kullanımını sınırlamaktadır (Spampinato & ark., 2017, Zhao & ark., 2019, Jin & ark., 2021).

Bazı araştırmacılar özellikle güvenilirliği yüksek olan bu üçüncü nesil iyotlu kontrast ajanların dışındaki ajanların kullanıldığı hastalarda özellikle de renal yetmezliği olan hastalarda kontrast

maddelerin neden olduğu nefrotoksite (CIN) olgularının sayısında artış olduğunu gözlemlediklerini belirtmektedirler. Bu görüşün aksine, Barrett ve ark. (2006), yaptıkları incelemelerde ikinci ve üçüncü nesil iyotlu kontrast ajanların kullanıldığı hastalar arasında yaptıkları karşılaştırmalarda CIN görölme oranında önemli farklılıkların ortaya çıkmadığını bildirmektedirler.

İyotlu kontrast maddelerin intravenöz kullanımından sonra ortaya çıkan kontrendikasyonlar çoğunlukla beşeri hekimlikteki hastalarla ilgili bildirimlerden oluşmaktadır (Andreucci & ark., 2014, Gleeson 2004, Murphy & ark., 2000). CIN'in patofizyolojisi, bu maddelerin hastalarda ilk anda oluşturduğu bozukluklar olarak başlıca üç mekanizma kapsamında değerlendirilmektedir. 1. Medullar iskemi 2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu 3. Doğrudan tübüler hücre toksitesidir. İyotlu kontrast maddelerin dikkate alınması gereken diğer yan etkileri kullanılan kontrast ajanın fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle ortaya çıkan reaksiyonlardır. Bunlar non-anaflaktik, anaflaktik ve gecikmiş tip reaksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (Pasternak & Williamson 2012, Chakeri & ark., 2024, Geenen & ark., 2013). Non anaflaktik reaksiyonlar pulmoner ödem, kardiyak aritmiler, bulantı, nöbet ve akut böbrek yetmezliğinin gelişmesidir. Anaflaktik reaksiyonlar olarak ürtiker, laringeal ödem ve bronkospazm gelişiminden söz edilmekte ise de, bu reaksiyonların başlamasında Ig'nin ortam hazırladığı bir uyarım söz konusu olmadığından gerçek anaflaktik reaksiyonlar olmadığı da ifade edilmektedir (Bottinor & ark., 2013). Ancak bu reaksiyonların sağaltımında kullanılan medikal yöntemler, gerçek anaflaktik reaksiyonların geliştiğı hastalardaki gibidir. Erken anaflaktik reaksiyonlar iyotlu kontrast maddeyle temastan sonraki 1-3 dakika içinde ortaya çıkarken, gecikmiş reaksiyonlar temastan 6 saat sonra

meydana gelir ve gecikmiş reaksiyonun bulguları yüksek ateş, kaşıntı, eklem ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve CIN' dir (Webb & ark. 2003, Davenport & ark. 2020).

İyotlu kontrast maddelerin kullanıldığı hastalarda kullanılan kontrast maddenin türüne bakılmaksızın, CIN gelişme oranı %2' den (Nguyen & ark., 2008) azdır. Fakat hastahane kayıtları incelendiğinde böbrek yetmezliği gelişen hastaların %10-11'inde (Romano & ark. 2008, Schild & ark. 2006, Wong & ark. 2011) böbrek yetmezliğinin hikayesinde kontrast madde kullanımının olduğu belirtilmektedir. Kontrast maddeye bağlı olarak oluşan CIN'de kontrast madde verilmesinden sonraki en az 24 saat en fazla 7-10 gün sonra renal fonksiyonda önemli düşüş ortaya çıkar. Fakat bu durum hastalarda klinik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açmaz. İnsanlarda CIN tanısı, hastalarda serum kreatinin düzeyinin 44,2 mikromol/L'ye ulaşmasıyla veya kontrast madde uygulaması öncesi belirlenen serum kreatinin değerinin kontrast madde kullanımından sonra %25 artmasıyla konur. Hastaların çoğunda serum kreatinin değerindeki artışın kontrast madde uygulamasından sonraki 24-72 saat içinde ortaya çıktığı da belirtilmektedir (Widmark 2007, Barret & ark. 2006, Lindholt 2003, Wong & ark. 2011, Detrenis & ark. 2007, Krol & ark. 2007). Harmon ve ark. (2009), kreatinin düzeyinin kontrast madde verilmesinden 96 saat sonra en yüksek düzeye çıktığını belirtmekte, bu nedenle kontrast madde uygulanan hastalarda serum kreatinin düzeyinin kontrast madde uygulamasından sonra 96. saatte de ölçümünün yapılmasını önermektedirler. Detrenis ve ark. (2007), kontrast madde verilmesiyle ortaya çıkan CIN durumunun uygulamadan 1-3 hafta sonra kendiliğinden normale döndüğünü belirtmektedirler. Lindholt (2003), CIN'in oluşumunun değerlendirilmesinde serum kreatinin

düzeyinin ölçümünün ideal bir değerlendirme yöntemi olmadığını ancak yine de tanısal hekimlik alanında bu yöntemin yaygın olarak kullanıldığını belirtmektedir.

Çeşitli araştırmacılar (Kaliyaperumal & ark., 2023, Gupta & Bang 2010), iyotlu kontrast madde uygulanacak olan hastalarda önceden var olan renal bozukluklar, dehidrasyon, diabetes mellitus, ilerlemiş konjessif kalp yetmezliği gibi bozuklukların, CIN'in ortaya çıkmasında önemli risk faktörleri olduğunu belirtmektedirler. Bu hastalarda kullanılan iyotlu kontrast ajanların CIN oluşumunun sebebi değil, CIN'in oluşumuna ortam hazırlayan faktörler olduğuna işaret etmektedirler. Kontrast maddelerin venalar yerine yanlışlıkla arterlere enjekte edilmesi durumunun CIN gelişimi için hafif de olsa bir risk olduğu belirtilmektedir (Geenen & ark., 2013). CIN'in gelişimi ile kullanılan kontrast maddelerin dozları arasındaki ilişki hakkındaki bildirimlerin sonuçlarının çelişkili olduğu ifade edilmektedir (Li & Wang 2024, Mehta & ark. 2023).

CIN'in ortaya çıkmasıyla ilişkili olarak yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, CIN gelişen hastalarda öncelikli olarak böbrek medullasında hipoksinin ve daha sonra da tubuluslarda akut nekrozun gelişmesinde birçok faktörün rol oynadığı belirtilmektedir (Kusirisin & ark. 2020, Li & ark. 2024). Çeşitli araştırmacılar CIN gelişiminde rol oynayan mekanizmalarda oksidatif stresin, vazokonstrüksiyonun ve kullanılan kontrast maddenin hiperozmolar etkisinin önemli rollerinin olduğuna işaret etmektedirler (Cheng & Li 2023). Renal medullar dokunun oksijenizasyonu normal olgularda dahi düşük olduğundan, CIN oluşumu esnasında ortaya çıkan vazokonstrüksiyon medullar hipoksinin şiddetinin artmasında önemli bir rol oynar. Medullar hipoksi durumu şiddetlendiğinde

medullada bulunan henle lupunun kalın kısmında aktif tuz absorbsiyonu için gereken oksijen sağlanamamış olur (Wong & Irwin 2007, Kohan & ark. 2020). İyotlu kontrast ajanlar ozmotik diürez oluşturarak dış medullar dokudaki metabolik aktiviteyi ve oksijen tüketimini bozar ve bunun sonucunda bölgede oluşan hipoksi derinleşir. Barrett (2006), CIN gelişen hastalarda proksimal tubuler epitelde vakuolizasyonların ortaya çıktığını bildirmektedir. CIN’de ortaya çıkan esas patoloji kontrast maddelerin renal hücrelerde oluşturduğu iskemik etkidir. Yapılan çalışmalarda, direk olarak renal artere verilen kontrast maddenin başlangıçta damar içi kan akışında kısa süreli bir artışa neden olduğu, bunu takiben kan akışında birkaç dakika süren bir azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Damar içi kan akışındaki bu azalmanın intrarenal vazokonstriksiyonun sonucu olduğuna işaret edilmektedir. Söz konusu vazokonstriksiyonun gelişmesinde adenozin ve endotelinin de rollerinin olduğu bildirilmektedir (Kusirisin & ark. 2020, Li & ark. 2024, Hackstein & ark. 2007).

Hastalarda kontrast madde kullanımından sonra fonksiyonel akut böbrek bozukluğunun geliştiğine dair bir şüphe olduğunda, çeşitli serum biyokimyasal ve idrar analizleri yapılarak elde edilen veriler değerlendirilmektedir. Bu amaçla yapılan serum kreatinin ve üre konsantrasyonlarının ölçümü glomerular filtrasyon hızı (GFR)’nin durumu hakkında önemli veriler sağlar. Bununla birlikte kreatinin, GFR’nin geleneksel olarak dolaylı bir belirtecidir. Böbrek fonksiyonlarının bir parametresi olarak kreatinin, daha düşük duyarlılık özelliğine, serumdaki düzeyinin kas kütlesine, vücut ağırlığına ve ırk özelliklerine göre değişme gibi dezavantajlara sahip olmasına karşın, hastalarda böbrek fonksiyonun değerlendirilmesi için akla gelen ilk biyokimyasal parametre olarak kullanılmaya

devam edilecek gibi görülmektedir. Ayrıca akut böbrek yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde ve hastalığın gidişatının izlenmesinde serum kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü hala öncelikli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Biyokimyasal bir parametre olarak serum ve idrar kreatinin düzeylerinin ölçümünün başlıca avantajları ölçüm kitlerine kolaylıkla ulaşılabilmesi, fiyatının diğer parametrelere göre nispeten ucuz olması ve bu parametrenin düzeyinin ölçümünün kolay olmasıdır.

Serum kreatinin düzeyinin değerlendirilmesinde karışıklıklara yol açan bazı faktörler dikkate alınarak veya elimine edilerek, vücut ağırlığı ve ırka dayalı referans aralıkları dikkate alınarak ve değerlendirmenin yapıldığı hastalardaki kas kütlesi miktarı azaltılarak serum kreatinin düzeyinin değerlendirilmesiyle ilgili kalite düzeyi artırılabilir. Akut böbrek yetmezliğinin tanısının konulmasında kullanılan serum kreatinin düzeyinin değerlendirilmesi için hastada akut böbrek yetmezliğinin geliştiği kısa süre boyunca serum kreatinin düzeyinin seri ölçümleri yapılır. Serum kreatininin bu şekildeki seri ölçümü uygulaması akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi için yapılacak uygulamalara yol gösterici olacaktır. Ayrıca serum kreatinin düzeyinin bu ölçüm değerleri kreatininin hastaya özel düzeyini ortaya koyan referans aralığını oluşturacaktır.

Glomerular filtrasyon oranındaki (GFR) artış, böbrek yetmezliğinin ilerlediği durumlar için önemli bir işaret iken, bu parametre böbrek yetmezliğinin gelişiminin değerlendirilmesinde duyarlı bir parametre değildir.

Kan serumu azot (BUN) düzeyindeki (azotemi) artışın böbrek fonksiyon yetersizliği sonucu olduğu kadar böbrek dışı faktörler sonucu da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Hastalarda serum inorganik fosfor düzeyinin relatif olarak normal sınırlar içerisinde olması CIN'li hastalarda, endokrin cevaba bağlı olarak oluşan renal sekonder hiperparatroidizmin sonucudur. Kalıcı hiperfosfatemi GFR'nin yaklaşık % 85'inin kaybı durumunda ortaya çıkan bir veri olduğundan, CIN'in geliştiği hastalarda serum inorganik fosfor düzeyinin ölçümü, serum kreatinin ve üre konsantrasyonunun ölçümünde olduğu gibi spesifik bir parametre olarak değerlendirilememektedir (Murphy 2000, Detrenis & ark. 2007, Gleeson & Bulugahapitiya, 2004, Kovarikova, 2018).

CIN'lı hastaların idrar analizinde glukozüri ve proteinürinin belirlenmesi renal yıkımı gösterir. İdrar protein:kreatinin (UPC) oranının belirlenmesi renal orjinli idrar protein kaybının ortaya konulmasında yararlıdır (Chang & ark. 2021). Stabil proteinürlü bir köpekte UPC oranı normal değer aralığının alt sınırında veya ona yakın ise, hastada herhangi bir nedenle ortaya çıkan bir geçici nefropati durumunda UPC'nin tanısal duyarlılığı önemli oranda düşer (Lee & ark. 2024).

CIN tanısının konulduğu bazı hastalarda renal fonksiyonlarda şiddetli bozulma ortaya çıkar. Hastalarda 24 saatteki idrar miktarı 400 ml'nin altına düşer ve acilen diyaliz uygulamasının yapılmasını gerektirir. Bu olgularda mortalite oranı yüksektir. Koroner anjiyografi yapılan ve renal fonksiyonlarında azalma olan hastalarda kalıcı şiddetli böbrek yetmezliği gelişme oranı %10'dur (Scanlon & ark. 1999). Perkutanöz koroner girişimde bulunan

hastaların tamamında bu bozukluğun ortaya çıkma oranı %1'den azdır (McCullough ve ark. 1997).

Düşük ozmolar kontrast maddenin i.v. uygulamasının nefrotoksik bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Serum kreatinin düzeyi stabil ($<1,5$ mg/dl) olan (Davenport & ark. 2013b) veya eGFR'si $45 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ den büyük olan olgularda intravenöz iyotlu kontrast maddelerin kullanımının bir risk oluşturmadığı bildirilmektedir (Davenport ve ark. 2013a). Bruce ve ark. (2009), bir grup hastaya hiçbir kontrast madde kullanılmadan (kontrol grubu), bir grup hastaya düşük bir ozmolar kontrast madde (ioheksol) vererek ve üçüncü gruba bir izoozmolar (iodixanol) kontrast madde vererek CT çekmişlerdir. Çalışmada, serum kreatininin düzeyinin uygulama öncesi ve sonrası değerleri dikkate alınarak değerlendirilmeler yapılmıştır. Çalışmada kullanılan olgulardaki CIN oluşturma insidensi, izoozmolar kontrast madde kullanılan gruptaki olgularla kontrol grubundaki olgular arasında önemli bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Düşük ozmolar kontrast madde kullanılan gruptaki olgularda ortaya çıkan CIN insidensi kontrol grubunda bulunan olgular ve serum kreatinin düzeyi $1,8 \text{ mg/dl}$ 'ye kadar olan olgulardakine benzer seyretmiştir. Serum kreatinin düzeyi $1,8 \text{ mg/dl}$ 'yi aşan ve düşük ozmolar kontrast madde verilen olgularda ortaya çıkan CIN insidensinin diğer gruplardakine göre en yüksek düzeyde gerçekleştiği belirtilmiştir.

İyotlu kontrast madde toksitesinin oluşumu hakkında şu anki kabul edilen görüşlere göre bu maddelerin medullar kan akımında azalmaya bağlı hipoksiye ve tubuler yıkıma yol açtığıdır. Medullanın dış katmanlarındaki oksijen dağılımı normal şartlarda böbreğin diğer bölgelerine göre daha zayıftır. Bu durum inen vasa

rekta'nın bu bölgeye uzak olmasından kaynaklanır (Gleeson & Bulugahapitiya 2004). İyotlu kontrast maddelerin damar içi verilmesi böbreklerde kan akımını önce artırır daha sonra uzun süreli bir düşüşe neden olur. Kan akımındaki bu düşüş GFR'de düşüşe yol açar. Buna cevap olarak ekstra renal damarlar geçici olarak daralır ve sonuçta böbreğin özellikle medulla bölgesinde iskemi ortaya çıkar (Murphy 2000, Detrenis & ark., 2007). Burada medullar iskemiye yol açan diğer iç sebepler olarak; artan oksijen tüketimi, kontrast maddenin neden olduğu diürece sekonder olarak gelişen intratubuler basınç artışı, idrar viskozitesindeki artış ve tubuler tıkanma gösterilmektedir. Bu faktörlerin hepsi dehidrasyona ve intravasküler volümde düşüşe yol açar. Goic & ark. (2016), 2006-2012 yılları arasında 1217 sahipli köpekte intravenöz iyotlu kontrast madde uygulanması sonrası gelişen nefropati durumunu değerlendirmişler ve kontrast maddenin uygulandığı köpeklerin %7.6'sında nefropatinin geliştiğini belirtmişlerdir. Çalışmada kullanılan köpeklerdeki nefropatinin insidensinde ve nefropatinin patogenezinin gelişimi ve ilerlemesinde incelenen başlıca faktörler köpeklerin ırk özellikleri, köpeklerde uygulama öncesi serum kreatinin düzeyleri, kontrast madde uygulamasının tekrarlanma sayısı, uygulanan kontrast maddenin dozu, uygulanan anestezinin süresi, iv sıvı uygulaması, kontrast madde dışında başka nefrotoksik ajan uygulamasının yapılıp yapılmadığı ve vazopressör tedavinin kullanımıdır. Yukarıda sözü edilen bu faktörlerin gruplardaki karşılaştırmalı olarak yapılan değerlendirmelerinde istatistiksel olarak önemli farklılıklar belirlenememiştir. Cagnasso & ark. (2021), intravenöz kontrast madde uyguladıkları köpeklerde, uygulama öncesi ve uygulamadan 1 hafta sonraki serum toplam protein, albümin, klorür, kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları, idrar

proteini-kreatinin oranı ve idrar özgül ağırlığı değerlerinde istatistiksel fark belirlemişlerdir. Ancak bu değerlerde saptanan farklılıkların rakamsal değerlerinin referans sınırları içinde olması nedeniyle klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuçta yaptığım literatür değerlendirmelerinde tanısallık alanında sıkça kullanılan radyo-kontrast maddelerden olan ioheksol'ün intravasküler olarak kullanımının 2000'li yıllardan sonra veteriner hekimler tarafından sıkça tercih edilen bir uygulama olduğu anlaşılmıştır. Bu tercihte ioheksol'ün radyokontrast bir madde olarak iv kullanımının çok başarılı sonuçlar vermesi etkili olmuştur. Hastalarda intravenöz ioheksol uygulamasının böbrek fonksiyonlarına etkilerinin ve hastanın önceki hastalıkları hakkındaki bilgilerin ve bireysel özelliklerinin teorik olarak iyi bir şekilde irdelenmesinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamalarının yapıldığı hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli fonksiyonel biyobelirteçlerin düzeyleri değerlendirilirken, hastalardaki bireysel risk faktörlerinin de bilinmesinin yararlı olacağı kanısına varmış bulunmaktayım.

Kaynakça

Andreucci, M., Solomon, R. & Tasanarong, A. (2014). Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*, 741018. doi: 10.1155/2014/741018.

Barrett, B. J., Katzberg, R. W., Thomsen, H. S., Chen, N., Sahani, D., Soulez, G., Heiken, J. P., Lepanto, L., Ni Z, H. & Nelson, R. (2006). Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: A double-blind comparison of iodixanolan diopamidol. *Invest Radiol*, 41, 815-821.

Bottinor, W., Polkampally, P., & Jovin, I. (2013). Adverse reactions to iodinated contrast media. *Int J Angiol*, 22, (3), 149-54. doi: 10.1055/s-0033-1348885.

Bruce, R. J., Djamali, A., Shinki, K., Michel, S. J., Fine, J. P. & Pozniak, M. A. (2009). Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity, *American Journal of Roentgenology*, 192, 3, 711-718.

Cagnasso, F., Bruno, B., Bellino, C., Borrelli, A., Lippi, I., Miniscalco, B., Roncone, S., Valazza, A., Zanatta, R. & Gianella, P. (2021). Alterations of Serum Biochemical and Urinary Parameters in a Canine Population before and after Intravenous Contrast Administration. *Vet Sci*. 29, 8, 8, 146. doi: 10.3390/vetsci8080146.

Chakeri, Z., Nabipoorashrafi, S. A., Baruah, D., Ballard, D. H., Chalian, M., Mazaheri, P., Hall, N. M., Desouches, S. & Chalian, H. (2024). Contrast Reactions and Approaches to Staffing the Contrast Reaction Management Team. *Acad Radiol*, 13. doi: 10.1016/j.acra.2024.05.042.

Chang, D. R., Yeh, H. C., Ting, I. W., Lin, C. Y., Huang, H. C., Chiang, H. Y., Chang, S. N., Tsai, H. C., Lo, Y. C., Hsiao, C. T., Chu, P. L. & Kuo, C. C. (2021). The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate risk prediction of all-cause mortality. *Sci Rep*, 12 (1), 1, 7851. doi: 10.1038/s41598-021-86541-3.

Cheng, A. S., & Li, X. (2023). The Potential Biotherapeutic Targets of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*, 4, (24), 9, 8254. doi: 10.3390/ijms24098254.

Davenport, M. S., Khalatbari, S., Dillman, J. R., Cohan, R. H., Caoili, E. M. & Ellis, J. H., (2013a). Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material, *Radiology*, 267, 94-105.

Davenport, M. S., Khalatbari, S., Cohan, R. H., Dillman, J. R., Myles, J.D. & Ellis, J. H., (2013b). Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risks stratification by using estimated glomerular filtration rate, *Radiology*, 268, 719-728.

Davenport, M. S., Perazella, M. A., Yee, J., Dillman, J. R., Fine, D., McDonald, R. J., Rodby, R. A., Wang, C. L. & Weinreb, J. C. (2020). Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*, 22 (2), 1, 85-93. doi: 10.1016/j.xkme.2020.01.001.

Detrenis, S., Meschi, M., & Savazzi, G. (2007). Contrastnephropathy: Isosmolar and low osmolar contrast media, *J. Am. Coll. Cardiol*, 49, 922.

Ficheroulle, J., Picavet, P. P., Gommeren, K., Monseur, J. & Bolen, G. E. (2024). Feasibility of ultrasound-guided cervical intervertebral disc injection to aid in intraoperative site identification in dog cadavers. *Am J Vet Res*, 8, 1-11. doi: 10.2460/ajvr.24.08.0237.

Frennby, B., & Sterner, G. (2002). Contrast media as markers for GFR *Eur. Radiol.*, 12, 475-484.

Geenen, R. W. F., Kingma, H. J. & van der Molen, A. J. (2013). Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging* 4, 811–820. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0291-3>.

Gleeson, T. G., & Bulugahapitiya, S. (2004). Contrast-induced nephropathy, *American Journal of Roentgenology*, 183 (6), 1673-1689.

Goic, J. B., Koenigshof, A. M., McGuire, L. D., Klinger, A. C. & Beal, M. W. (2016). A retrospective evaluation of contrast-induced kidney injury in dogs (2006-2012). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 26 (5), 713-9. doi: 10.1111/vec.12511.

Gupta, R. K., & Bang, T. J. (2010). Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol*, 27 (4), 348-59. doi: 10.1055/s-0030-1267860.

Hackstein, N., Schneider, C., Eichner, G. & Rau, W.S. (2007). Effect of i.v. injection of radiographic contrast media on human renal blood flow. *AJR Am J Roentgenol*, 188 (5), 1367-72. doi: 10.2214/AJR.06.1170.

Harmon, R. C., Duffy, S. P., Terneus, M. V., Ball, J. G. & Valentovic, M. A. (2009). Characterization of a novel model for investigation of radiocontrast nephrotoxicity, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 3, 763-768.

Jin, L., Jie, B., Gao, Y., Jiang, A., Weng, T. & Li, M. (2021). Low dose contrast media in step-and-shoot coronary angiography with third-generation dual-source computed tomography: feasibility of using 30 mL of contrast media in patients with body surface area <1.7 m². *Quant Imaging Med Surg*, 11 (6), 2598-2609. doi: 10.21037/qims-20-500.

Kaliyaperumal, Y., Sivadasan, S. & Aiyalu, R. (2023). Contrast-Induced Nephropathy: An Overview. *Dr. Sulaiman Al Habib Med J*, 5, 118–127. <https://doi.org/10.1007/s44229-023-00040-3>

Katzberg, R. W. & Newhouse J. H. (2010). Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology*, 256(1), 21-28.

Kawamura, Y., Itou, H., Kida, A., Sunakawa, H., Suzuki, M., Kawamura, K. (2023). Therapeutic response and prognostic factors of 14 dogs undergoing transcatheter arterial embolization for hepatocellular masses: A retrospective study. *J Vet Intern Med*, 37(4), 1455-1465. doi: 10.1111/jvim.16746.

Kirberger, R. M., Cassel, N., Carstens, A., Goddard, A. (2012). The effects of repeated intravenous iohexol administration on renal function in healthy beagles – a preliminary report. *Acta Vet Scand*, 54, 47. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-54-47>.

Kohan, D. E., Inscho, E. W., Wesson, D., Pollock, D. M. (2011). Physiology of endothelin and the kidney. *Compr Physiol*, 1, 883-919. doi: 10.1002/cphy.c100039.

Kovarikova, S. (2018). Indirect markers of glomerular filtration rate in dogs and cats: a review. *Veterinárni Medicína*, 63, 395-412.

Krol, A. L., Dzialowski, I., Roy, J., Puetz, V., Subramaniam, S., Coutts, S. B., Demchuk, A. M. (2007). Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography, *Stroke*, 38, 2364-2366.

Krutzen, E., Back, S. E., Nilsson-Ehle, I., Nilsson-Ehle, P. (1984). Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the determination of glomerular filtration rate *J. Lab. Clin. Med*, 104, 955-961.

Kusirisin, P., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2020). Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med*, 18, 1, 400. doi: 10.1186/s12967-020-02574-8.

Lee, S. Y., Cha, Y. E., Kang, H. M., Kang, D. J., Kang, M. H., & Park, H. M. (2024). Diagnostic validation of the urine albumin-to-creatinine ratio for early renal disease in healthy dogs and dogs with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Science*, 25, 6.

Lewis, D., & Hosgood, G. (1992). Complications associated with the use of iohexol for myelography of the cervical vertebral column in dogs: 66 cases (1988–1990). *J Am Vet Med Assoc*. 200, 1381-1384. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.1992.200.09.1381>

Li, Y., & Wang, J. (2024) Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *BMC Nephrol*, 25, 140. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03570-6>.

Lindholt, J. S. (2003). Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25, 296-304.

McCullough, P. A., Wolyn, R., Rocher, L. L., Levin, R. N., O'Neill, W. W. (1997). Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality, *American Journal of Medicine*, 103(5), 368-375.

Mehta, R., Sorbo, D., Ronco, F., Ronco, C. (2023). Key Considerations regarding the Renal Risks of Iodinated Contrast Media: The Nephrologist's Role. *Cardiorenal Med*, 13 (1): 324–331. <https://doi.org/10.1159/000533282>.

Murphy, S. W., Barrett, B. J., & Parfrey, P. S. (2000). Contrast nephropathy, *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 177-182.

Nguyen, S. A., Suranyi, P., Ravenel, J. G., Randall, P. K., Romano, P. B., Strom, K. A., Costello, P., Schoepf, U. J. (2008). Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated Contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: Effect on kidney function. *Radiology*, 248, 97-105.

Nilsson-Ehle, P. (2001). Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. *Ejifcc*, 13(2), 48.

Olofsson, P., Krutzen, E., Nilsson-Ehle, P. (1996). Iohexol clearance for assessment of glomerular filtration rate in diabetic pregnancy *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*, 64, 63-67.

Pasternak, J. J., & Williamson, E. E. (2012). Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc*, 87(4), 390-402. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.012.

Roels, E., Pierrot, E., Porsmoguer, C., Herrmann, A., Fastres, A., Bolen, G. (2024). Ultrasonographic and CT-scan findings of splenic active chylous effusion and postlymphangiography enhancement in a cat with chylothorax associated with splenic angiosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 65(5), 528-533. doi: 10.1111/vru.13387.

Romano, G., Briguori, C., Quintavalle, C., Zanca, C., Rivera, N. V., Colombo, A., Condorelli, G. (2008). Contrast agents and renal cell apoptosis, *Eur. Heart J*, 29, 2569-2576.

Scanlon, P. J., Faxon, D. P., Audet, A. M., Carabello, B., Dehmer, G. J., Eagle, K. A., Legako, R. D., Leon, D. F., Murray, J. A., Nissen, S. E., Pepine, C. J., Watson, R. M., Ritchie, J. L., Gibbons, R. J., Cheitlin, M. D., Gardner, T. J., Garson, A. Jr, Russell, R. O., Jr, Ryan, T. J., Smith, S. C., (1999). ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 33, 1756-824. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00126-6.

Schild, H. H., Kuhl, C. K., Hubner-Steiner, U., Bohm, I., Speck, U. (2006). Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: A prospective randomized controlled trial, *Radiology*, 240, 56-64.

Seeliger, E., Lenhard, D. C., Persson, P. B. (2014). Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies. *Biomed Res Int*, 358136. doi: 10.1155/2014/358136.

Singh, J., & Daftary, A. (2008). Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J Nucl Med Technol*, 36(2), 69-74. doi: 10.2967/jnmt.107.047621.

Solomon, R. (2008). Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(5), 1242-1243.

Spampinato, M. V., Abid, A., & Matheus, M. G. (2017). Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 25(4), 697-704. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.003.

Walker, B., Stone, A., Langan, J. N., Hostnik, E. T., Alexander, A. B. (2023). Regional Anesthesia of the Dentition in Bennett's Wallaby (*Macropus rufogriseus*): Anatomical Landmarks and Approaches Assessed with Computed Tomography and Gross Dissection. *Journal of Veterinary Dentistry*, 1, 33-40. doi:10.1177/08987564231219179.

Webb, J. A., Stacul, F., Thomsen, H. S., Morcos, S. K. (2003). Members Of The Contrast Media Safety Committee Of The European Society Of Urogenital Radiology. Late adverse reactions

to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol*, 13(1), 181-4. doi: 10.1007/s00330-002-1650-5.

Widmark, J. M. (2007). Imaging-related medications: a class overview. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 20(4), 408-17. doi: 10.1080/08998280.2007.11928336.

Wong, G. T. C., & Irwin M. G. (2007). Contrast-induced nephropathy, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 99(4), 474-483. <https://doi.org/10.1093/bja/aem237>.

Wong, P. C. Y., Li, Z., Guo, J., Zhang, A. (2011). Pathophysiology of contrast-induced nephropathy, *Int. J. Cardiol.*, 06, 115.

Zhao, F., Lei, R., Yang, S. K., Luo, M., Cheng, W., Xiao, Y., Li, X., Guo, J., Duan S. (2019). Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*, 19, 38. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0224-6>.

BÖLÜM IV

Çeşitli Ruminant Hastalıklarında Lipid Peroksidasyonu ve Serum Paraoksonaz (PON) Düzeyi

**Efe KURTDEDE¹
Lale GÜLŞEN SARIŞIK²**

Giriş

Ruminantlarda gıdaların sindirimi sonucu ortaya çıkan biyolojik ürünlerin absorbe edilerek metabolizmaya dahil olması, öncelikle ruminantların hayati fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri bakımından önemlidir. Ruminantlardan elde edilen et ve süt gibi gıda maddelerinin arzu edilen miktarda ve kalitede olması ve üretimin devamlılığının sağlanması da ruminantların dengeli beslenmeleri ve hastalıklardan arı olmalarıyla yakından ilgilidir. Ayrıca ruminant yetiştiriciliğinin ekonomik olarak sürdürülebilirliği bakımından olmazsa olmaz olan yavru veriminin devamlılığı için de ruminantların öncelikle iyi beslenmeleri ve sonra

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid : 0000-0001-8436-3332, efekurtdede@gmail.com

² Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası, Ankara/Türkiye, Orcid: 0009-0006-6476-3578, lalegulsen@gmail.com

da sağlıklı olmaları gerekir (Uwineza & ark., 2024, Chetroui & ark., 2024, Doyle & ark., 2022).

Ruminantlarda yem maddeleriyle alınan karbonhidratların ve proteinlerin sindirimi ve metabolizmaya dahil olması rumende degradasyon ile başlarken, lipitlerin sindiriminin başlaması ve metabolizmaya dahil olması ince bağırsaklarda gerçekleşir. Lipitlerin bağırsaklarda parçalanma işlevinde lipaz enzimi önemli rol oynar. Bu fonksiyonun sonucu olarak ortaya çıkan trigliseritler monogliseritlere ve serbest yağ asitlerine parçalanır (Hassan & Karılı 2022, Mukendi & ark., 2022, Cerasuolo & ark., 2024).

Lipitlerin bağırsaklarda parçalanmasından sonra ortaya çıkan sentez ürünleri, serbest yağ asitleri ve serbest kolesterol proteinlerle birleşerek şilomikronların oluşumuna katılırlar. Şilomikronlar dolaşıma girdikten sonra yağ dokusu, ve karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuya taşınırlar (Oketch & ark., 2023, Harrison & Leat 1975).

Ruminantların lipit metabolizmasında rol oynayan en önemli maddeler lipit grubu uçucu yağ asitleridir (UYA). Asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asiti kapsayan UYA, ruminant beslenmesinde kullanılan karbonhidratlı maddelerin, özellikle de selülozun rumende fermentasyonu sonucu ortaya çıkar, absorbe edilir ve portal dolaşımla karaciğere ulaşır. Uçucu yağ asitlerinden olan propiyonik asit çoğunlukla karbonhidrat metabolizmasında kullanılırken, asetik asit ve bütirik asit yağ asitlerinin sentezinde kullanılır (Wang & ark., 2012, Wu & ark., 2021, Weimer & ark., 2022).

Ruminantlarda lipitler hidrolize olarak metabolizmaya katılırlar. Lipitlerden olan doymamış yağ asitleri hidrolize olduğunda galaktoz ve gliserol oluşur. Gliserol ve galaktoz rumende UYA'ya çevrilir. Gliserolden daha çok propiyonik asit, galaktozdan ise asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit oluşur (Arrigoni & ark. 2016, Agnihotri & ark. 2022, Yılmaz & Kara 2022).

Karaciğerde sentezlenen kolesterol ruminantlarda metabolik aktivitelerin ve hücresel fonksiyonların devamı için önemlidir. Bu madde hücre membranının yapısında görev alarak membranların sağlamlığını artırır. Ruminantlarda kandaki kolesterolün önemli

miktarı ester formunda bulunur. Ayrıca kolesterolden deride ultraviyole ışığın etkisiyle provitamin D₃ oluşur. Provitamin D₃'ün progesteronun ve östrojenin oluşturulmasında görevi vardır. Kolesterol, trigliserit ve fosfolipitler suda çözünemediklerinden serum içerisinde proteinlere bağlanıp lipoprotein oluşturarak taşınırlar. Lipoproteinler şilomikronları, düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) kapsar (Eilam & ark., 2022, Surana & ark. 2023, Sitrin 2014).

Ruminant rasyonundaki yağ oranının düşüklüğü kan şilomikron düzeyinin de düşük olmasına neden olur. Kanda az miktarda bulunan şilomikronlar çok kısa sürede parçalandığından kandaki düzeyleri saptanamamaktadır. Lipoproteinlerin fraksiyonlarından olan trigliseritlerin metabolizasyonu sonucu hücre aktivitesinin düzgün şekilde gerçekleşebilmesi için gerekli olan son meatabolit maddeler sağlanmış olur. Ruminant işletmeleri için önemli bir ürün olan sütün vücutta yeteri miktarda ve yüksek kalitede sentezlenebilmesi için dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyi çok önemlidir (Ratnayake & Galli 2009, Mu & Hoy 2004, Eilam & ark., 2022).

Ruminantlardaki kan kolesterol düzeyi, rasyonun içerdiği besin maddelerinin çeşidine ve oranına, cinsiyete, hayvanın yaşına, gebelik durumunun var olup olmadığına ve gebeliğin hangi ayında olduğuna, mevsime ve genetik faktörlere, laktasyonun hangi döneminde bulunulduğuna, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının var olup olmadığına göre değişmektedir. Dolaşımdaki kolesterol sığırlarda HDL ile taşınırken, koyunlarda kolesterolün en çok hangi fraksiyonla taşındığı bilinmemektedir. Süt veren canlılarda serbest formdaki kolesterolün büyük bir kısmı sütte bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kolesterol düzeyi ile serum lipit profili ve yavru verimi arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir (Lugara & ark., 2022, Murru & ark., 2022).

Paraoksonaz (PON), PON₁, PON₂ ve PON₃ şeklinde tanımlanan üç farklı enzimden oluşan bir proteindir. PON₁ karaciğerde sentezlenir ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile etkileştikten sonra kan dolaşımına salınır. PON₁ vücutu oksidatif

hasara ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma ve doğal bağışıklığa katkı yapma gibi rollere sahiptir. PON₁ eksikliği olan hayvanların birçok hastalığa karşı daha duyarlı oldukları ispatlanmıştır. Hayvanlarda hastalıkların gelişiminin önlenmesi ya da mevcut patolojik durumun ilerlemesinin baskılanması amacıyla hastalarda PON₁'in aşırı ekspresyonunun sağlanması veya hayvanlara PON₁'in saflaştırılmış formunun verilmesi önerilmektedir (Otocka-Kmiecik 2022, Betapudi & ark., 2020).

Organofosfat (OP) zehirlenmesinin sağaltımında PON₁ uygulamasının son derecede yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Yüksel vd., 2023). Saflaştırılmış sığır serumu PON₁'inin yapısal olarak lipidlerle ilişkili olduğu ve bir HDL kompleksi ile aynı moleküler kütleye sahip olduğu belirtilmektedir (Petric & ark., 2021, Zimetti & ark., 2021).

HDL anti-aterojenik bir partiküldür ve bu etkisini ters kolesterol taşınımı şeklinde gerçekleştirir. HDL aktivitesini, yapısında bulunan paraoksonaz (PON) ve trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz enzimleri aracılığıyla yapar. HDL aynı zamanda anti-trombotik ve anti-inflamatuar etkiye de sahiptir (Tuncel vd. 2009). Serum HDL düzeyinin düşük, serum total kolesterol ve LDL düzeylerinin yüksek olması, hastalar için aterosklerotik kalp damar hastalığının gelişmekte olduğuna dair bir riskin varlığına işaret eder (Vargas-Bello-Perez & Larrain 2017).

Serum örneklerindeki PON düzeyi çeşitli faktörlerden önemli düzeyde etkilenir. Bu faktörlerden başlıcaları beslenme şekli, hormonların etkisi, yaş ve genetik özelliktir. PON₁, LDL'deki lipid hidroperoksitlerini hidrolize ederek etkinliğini gösterir. Ayrıca PON₁'in HDL'yi lipid peroksidasyonundan koruduğu saptanmıştır. Yağlı karaciğer sendromu ruminant yetiştiriciliği bakımından ciddi ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır. Ruminantlarda yağlı karaciğer sendromu, şiddetli olarak ortaya çıktığında, ölümcül olabilen bir beslenme ve metabolizma hastalığıdır. Geçiş dönemindeki ruminantlarda enerji metabolizmasında rol oynayan hormonların çeşidi ve salınım miktarlarındaki farklılıklar ve beslenme davranışındaki değişiklikler hayvanlarda kuru madde

alımının azalmasına ve yağlı karaciğer sendromunun ortaya çıkmasına neden olurlar. Yağlı karaciğer sendromunun tanısının konulmasında, karaciğer biyopsisi yöntemiyle alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi metodu kullanılmaktadır. Biyopsi uygulaması karaciğer yağlanması için erken dönemi için uygun bir tanı koyma metodu değildir. Ayrıca bu metotun uygulanması esnasında hayvanlarda ciddi yaralanmalar ortaya çıkabilir. Yağlı karaciğer bozukluğu bulunan koyunlarda Serum PON₁ aktivitesinin düzeyi ile karaciğerde lipit birikiminin derecesi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Serum PON₁ aktivitesindeki bu azalma iki mekanizmayla açıklanabilir. Birincisi, koyunlarda doğum sonrası enerjinin ve glukozun büyük kısmının süt yağının sentezinde kullanılmasıdır. İkincisi koyunlarda beslenme düzeyinin kısıtlı olması sonucu organizmanın enerji ihtiyacının tam olarak karşılanamaması nedeniyle negatif enerji dengesinin ortaya çıkması ve bu durumda vücut lipitlerinin harekete geçiyor olmasıdır. Vücutta yağ mobilizasyonunun gerçekleşmesi sonucu biriken yağ asitleri, β -oksidasyon sırasında karaciğer hücrelerinin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumunda çok sayıda reaktif oksijen türünün (ROS) ortaya çıkmasına neden olur. Bu hayvanlarda yapılan metabolik değerlendirmelerde enerji yetersizliğini telafi etmek amacıyla oluşturulan keton gövdelerinden asetoasetat ve süperoksit radikallerinin ürediği gösterilmiştir. Lipit peroksitler, sitotoksite oluşturan birçok ara maddenin oluşmasında rol oynarlar ve bu da karaciğer hücrelerinde nekroza ve ölüme yol açar. Bu durumdaki yağlı karaciğer olgularında serum PON₁ aktivitesinde düşüş ortaya çıkar. Karaciğer lipoprotein sentezinin ana bölgesidir. Karaciğerde yağ birikimi koyunlarda karaciğer hasarına neden olabilir ve biriken aşırı doymamış yağ asitleri karaciğer hücrelerine zarar verebilir. Bunun sonucunda kan lipoprotein düzeyinde düşüş meydana gelir. Karaciğerden kana geçen PON₁, antioksidasyon işlevi sırasında HDL-C'nin ve LDL-C'nin önemli bir bileşeni olarak kullanılır. Karaciğerde yağ birikiminin artmasıyla birlikte PON₁'in hepatik sentezinde ve dolayısıyla serum PON₁ düzeyinde düşüş ortaya çıkar (Tufarelli & ark, 2023, Bernabucci & ark., 2010, Popa & ark., 2021, Sharma 2010, Gross 2023).

Subklinik paratüberküloz hastalığı bulunan ineklerde, PON₁ aktivitesi düzeyinde azalma olduğu görülmüştür. Bu hastalığın uzun inkübasyon süresinin olması ve klinik bulguların hastalığın ileri evrelerine kadar ortaya çıkmaması bir handikap oluşturmaktadır. Ancak bu hastalığın her döneminde enfeksiyonun neden olduğu inflamatuvar ve oksidatif stres durumunun neden olduğu lipid peroksidasyonundaki değişiklikler değerlendirilebilir. Bunun için serum malondialdehid (MDA)'ın ve PON₁'in aktivitelerinin ölçümleri paratüberküloz enfeksiyonunun varlığını ortaya koyabilmek için başlıca biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Akyüz vd., 2022).

Sığırlarda doğal olarak oluşan *Babesia bigemina* enfeksiyonunda ortaya çıkan oksidatif stresin nedeninin serum eser elementlerin ve siyalik asitin düzeylerindeki değişiklikler olduğu belirtilmektedir. İfade edilen bu faktörlerin çoğunun karaciğerde sentezlenen veya depolanan maddeler olması önemlidir. Enfekte sığırlarda paraziteminin yüküyle doğru orantılı olarak karaciğer enzimleri ve toplam bilirubin düzeylerinde önemli artış ve albümin konsantrasyonunda önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Enfekte hayvanlarda serum total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde önemli azalmalar ve trigliserit konsantrasyonunda önemli artış olduğu bildirilmektedir. Serum antioksidan enzim aktivitesindeki önemli değişiklikler vücuttaki biyomoleküllerin oksidasyona uğradığının kanıtı olarak ifade edilmektedir. Hastalarda kan damarlarında tıkanma, safra kanalı hiperplazisi ve hepatositlerdeki nekroz belirgin histopatolojik bulgulardır. Ayrıca enfekte hayvanlarda serum PON₁ aktivitesinde belirgin bir azalma saptanmıştır (Esmailnejad vd., 2021).

Koyunlarda görülen gebelik toksemisi dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli ekonomik kayıplara yol açan bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkta glukoz ve yağ metabolizmasında bozukluklar meydana gelir. Hastalığın oluşumunda ikiz veya daha fazla yavruya sahip olma, yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyon bozukluğunun bulunması, geçirilmekte olan başka hastalıkların ve parazit enfestasyonlarının bulunması ve açlık, soğuk-yağışlı hava ve aktivite azlığı gibi strese neden olan diğer etkenler en sık görülen

faktörlerdir. Gebelik toksemisinin metabolik strese ve oksidatif strese neden olduğuna işaret edilen bir çalışmada, kontrol grubundaki olgularda belirlenen değerlerle karşılaştırıldığında, klinik ve subklinik gebelik toksemisi tanısının konulduğu olgularda serum BHBA, NEFA, MDA, karaciğer enzimleri (ALT, AST ve γ GT), trigliserit ve VLDL parametrelerinin düzeylerindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde klinik ve subklinik gebelik toksemisi tanısının konulduğu olgularda serum glukoz, total antioksidan kapasitesi, PON-1, kolesterol, HDL, LDL ve toplam protein parametrelerinin düzeylerinde kontrol grubundaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklükler belirlemişlerdir (Mohammed & ark., 2023).

Serum PON₁ metaboliti, vücutta HDL ve kolesterol ile ilişkili olarak ortaya çıkan ve birçok zararlı etkiye ve oksidasyona yol açan metabolitlerin etkisini giderir. Bununla birlikte antioksidan bir aktiviteye sahip olması nedeniyle PON₁, hayvanlarda ortaya çıkan pek çok fizyolojik ve patolojik durumda oksidan antioksidan dengenin sağlanmasında da önemli rol oynar. PON, HDL'ye bağlı olarak bulunan ve vücutta LDL'nin oksidasyonu ve lipid peroksitlerin oluşumuna yol açan ve vücudu bakteri endotoksinlerine karşı koruyan önemli bir karaciğer enzimidir. PON, akut ve kronik yangıların ayırıcı tanısının konulmasında, viral ve bakteriyel hastalıkların ayırımında ve hepatik lipidozun tanısının konulmasında kullanılabilecek bir parametredir (Bionaz & ark., 2007).

Mastitiste temel sorun olan meme dokusu inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres'in vücuttaki çeşitli parametreler üzerinde oluşturduğu önemli düzeydeki etkiler birçok araştırmmanın konusu olmuştur. Mastitis olgularında saptanan serum PON düzeyi ve HDL düzeyi arasında pozitif korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca mastitis olgularının tanısının konulmasında serum PON aktivitesi ölçümünün oldukça yararlı bir parametre olduğuna işaret edilmiştir (Nedic & ark., 2019, Deveci & ark., 2017a).

Erken laktasyonda, rasyonla alınan kuru maddelerden elde edilen enerji süt ineklerinin enerji gereksinimini karşılamada yetersiz kaldığında, süt üretimi esnasında, yağ dokusundan daha

fazla lipit harekete geçer ve bu da ineklerde keton bileşiklerinin oluşumunun artmasına ve klinik ketozisin gelişmesine neden olur. Hastalarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumundaki ve oksidatif stres durumundaki artışa lipit mobilizasyonundaki artış eşlik eder. Serum PON₁ aktivitesi düzeyinin laktasyon döneminde düşük olduğu belirtilmektedir. Süt inekleri geçiş döneminde negatif enerji dengesi içinde olduklarından ortaya çıkan lipit mobilizasyonu serum antioksidan düzeyinde azalmaya neden olur. Laktasyonun erken dönemlerinde sütteki glukoz düzeyi düşük olduğundan inekler enerji gereksinimlerini karşılamak için daha fazla keton bileşiği üretirler (Stockdale & Roche 2002, Mann & ark., 2012, Castelli & ark, 2021, Farid & ark., 2013).

Ektima kontagioza küçük ruminantlarda Poxviridae ailesinden epiteliyotropik bir virüs tarafından oluşturulan bir hastalıktır ve ülkemizin birçok yöresinde bahar ve sonbahar aylarında yaygın olarak görülür. Bu hastalık yetiştiriciliklerde önemli ekonomik kayıplara yol açar. Ektima ihbarı zorunlu olan zoonoz bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla dudaklar ve çevresinde görülür. Ayrıca, tipik lezyonlar ağızda, burunda, ağız mukozasında, dilde, diş etlerinde ve damakta eritematöz ve ülserli papül şeklinde de görülebilir. Hastalığın deri lezyonlarına sıklıkla baş, yüz, kulaklar, boyun, göğüs, bacaklar ve kasık bölgesinde rastlanır. PON₁ karaciğer, böbrek, bağırsak ve serumda HDL ile taşınan bir antioksidan enzimdir ve bu enzimin aktivitesi vücuttaki inflamatuvar yanıtla bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu ifadeyi doğrular şekilde ektima hastalığı bulunan koyunlarda hem HDL hem de PON₁ aktivitesinde bir azalma tespit edilmiştir. Bu azalma lipit peroksidasyonundan kaynaklanmaktadır. PON₁ seviyesindeki azalma hastalığın koyunlarda önemli bir oksidatif strese yol açtığının göstergesidir (Deveci vd. 2017b).

Şap hastalığı, öncelikli olarak sığırlarda olmak üzere çift tırnaklı hayvanlarda önemli sağlık problemlerine yol açan ve ekonomik olarak önemli kayıplara neden olan çok bulaşıcı bir hastalıktır. Esas olarak ağız içi epitelinde, meme derisinde ve ayak tırnakları arasında olmak üzere vücudun değişik organlarında ağırlı inflamatorik bozukluklara yol açan bu hastalıkta, ortaya çıkan

oksidatif stresin şiddetine işaret olacak şekilde oksidatif strese ilişkin parametrelerde önemli değişikliklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Klinik bulguların şiddetli derecede ortaya çıktığı olgularda serum HDL ve PON₁ düzeylerinin kontrol grubundaki olgularda belirlenen değerlere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunduğu belirtilmiştir (Deveci & ark., 2018).

Veteriner hekimliği alanında ruminantlarda çeşitli hastalıklarla karşılaşmaktadır. Bu hastalıklarda ortaya çıkan klinik bulgular bazen tanı koyduracak kadar bariz iken bazen birçok hastalığa işaret edebilecek şekilde hafif şiddette ortaya çıkmakta ve tanının konulması güçleşmektedir. Hastalarda bazen iştah azalması, durgunluk ve kilo kaybı gibi çok genel klinik bulgular ortaya çıkmakta ve bu durum veteriner hekimlikte subklinik seyirli hastalıklar olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle ağırlıklı olarak iç organların etkilendiği hastalıklarda ve subklinik hastalıklarda tanının konulması güç olmaktadır. Özellikle metabolik bozuklukların ana tema olduğu hastalıklarda metabolik duruma işaret eden kan, süt ve idrardaki parametrelerin belirlenmesi kaçınılmaz tanı koyma yöntemleri olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda tanısı konulmuş olsun veya olmasın hastalarda ortaya çıkan stresin neden olduğu inflamatorik, immünolojik, hücresel, hormonal ve enzimatik değişikliklerin neler olduğu ve bunlara ilişkin parametrelerin pratikte kullanımları hakkında yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bu literatür taramasında ‘çeşitli ruminant hastalıklarında lipid peroksidasyonu ve serum PON düzeyindeki değişikliklere’ ilişkin literatür verileri incelenmiştir. Sonuçta hasta ruminantlarda metabolik değişikliklere yol açan etkenlerin ve oluşan bozuklukların neler olabileceğinin ortaya konulmasında serumda belirlenebilecek bazı parametrelerin ve serum PON düzeyinin ölçümünün önemli olduğu görülmektedir. Çeşitli ruminant hastalıklarında gerek tanının konulmasında, gerekse hastalarda ortaya çıkan metabolik ve oksidatif stres durumlarının değerlendirilmesinde lipti profili düzeyindeki değişimler ve oksidatif stresin etkileri göz önünde bulundurulmaktadır. Bu değerlendirmelerde hastalarda gerçekleştirilecek bazı kan serumu parametrelerinin yanı sıra serum

PON düzeyinin ölçümü çok değerli veriler sağlamaktadır. Vücuttaki immuno-profilaktik reaksiyonların ne durumda olduğunu gösteren serum PON düzeyinin ölçümü veteriner hekimlere ve bilim insanlarına çok yararlı veriler sunmaktadır. Bu nedenle günümüzde ruminantlardaki birçok hastalıkta serum PON düzeyinin ölçümü pek çok çalışmanın konusu olmaya devam etmektedir.

Bu literatür taramasının sonucunda yaptığımız değerlendirmelerde, klinisyen hekimlerin, çeşitli ruminant hastalıklarında uygulayacakları medikal ve operatif girişimlerin öncesinde ve sonrasında, hastalarda ortaya çıkmış olan metabolik değişikliklerin ve oksidatif stresin etkilerini değerlendirmeleri onlara hastalıkların sağaltımında kullanacakları ilaçlar ve destekleyici uygulamalar ve alacakları profilaktik önlemler bakımından önemli veriler sağlayacaktır. Böylece veteriner hekimler kan serumunda gerçekleştirecekleri yukarıda sözü edilen analizlerin sonuçlarını değerlendirerek yapacakları medikal uygulamaların ve beslemeye ilişkin ilave önlemlerin neler olacağına daha güvenli şekilde karar verebileceklerdir. Ayrıca hastalarda lipid peroksidasyonunun durumunun ve serum PON düzeyinin seri ölçümlerle belirlenmesi hekimlere hastalarında gelişmiş olan metabolik stresin ve oksidatif stresin gidişatı hakkında önemli veriler sağlamış olacaktır.

Kaynaklar

Agnihotri, S., Yin, D. M., Mahboubi, A., Sapmaz, T., Varjani, S., Qiao, W., Koseoglu-Imer, D. Y. & Taherzadeh, M. J. (2022). A glimpse of the world of volatile fatty acids production and application: a review. *Bioengineered*, 13(1), 1249-1275.

Akyüz, E., Kükürt, A., Makav, M., Gökçe, E., Eroğlu, H., Deveci, H., Gökce, G. & Karapehlivan, M. (2022). Evaluation of total sialic acid, paraoxonase activity, and malondialdehyde in cows with subclinical paratuberculosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73 (3), 4283–4288. <https://doi.org/10.12681/jhvms.25689>.

Bernabucci, U., Lacetera, N., Baumgard, L. H., Rhoads, R. P., Ronchi, B., & Nardone, A. (2010). Metabolic and hormonal acclimation to heat stress in domesticated ruminants. *Animal*, 4 (7), 1167-1183.

Betapudi, V., Goswami, R., Silayeva, L., Doctor, D. M., & Chilukuri, N. (2020). Gene therapy delivering a paraoxonase 1 variant offers long-term prophylactic protection against nerve agents in mice. *Science Translational Medicine*, 12 (527), eaay0356.

Bionaz, M. E. A., Trevisi, E., Calamari, L. U. I. G. I., Librandi, F., Ferrari, A., & Bertoni, G. (2007). Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows. *Journal of dairy science*, 90 (4), 1740-1750.

Castelli, S., De Falco, P., Ciccarone, F., Desideri, E., & Ciriolo, M. R. (2021). Lipid catabolism and ROS in cancer: A bidirectional liaison. *Cancers*, 13 (21), 5484.

Cerasuolo, M., Di Meo, I., Auriemma, M. C., Paolisso, G., Papa, M., & Rizzo, M. R. (2024). Exploring the Dynamic Changes of Brain Lipids, Lipid Rafts, and Lipid Droplets in Aging and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 14 (11), 1362.

Chetroui, R., Rodino, S., Dragomir, V., Turek-Rahoveanu, P. A., & Manolache, A. M. (2024). Economic Sustainability Foraging Scenarios for Ruminant Meat Production—A Climate Change Adapting Alternative. *Sustainability*, 16 (22), 9858. <https://doi.org/10.3390/su16229858>.

Arrigoni, M., Martins, C. L., & Factori, M. A. (2016). Lipid metabolism in the rumen. *Rumenology*, 103-126.

Deveci, H. A., Kuru, M., Kükürt, A., Makav, M., & Karapehlivan, M. (2017)a. Determination of serum paraoxonase activity, total sialic acid concentration, and oxidative status in cattle with clinical mastitis. *Inter J Vet Sci*, 6 (3), 136-140.

Deveci, H. A., Kükürt, A., Uzlu, E., Sözdutmaz, İ., Merhan, O., Aktaş, S., Alpay M., Kaya İ. & Karapehlivan, M. (2017)b. Evaluation of Paraoxonase Activity, Total Sialic Acid and Oxidative Stress in Sheep with Ecthyma Contagiosa. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23 (3), 453-457.

Doyle, R. E., Campbell, A. J., Dione, M., Woodruff, M., Munoz, C., Alemayehu, G., Debesei, T. B. & Knight-Jones, T. (2022). The role of animal welfare in improving the future of farming. *Animal Production Science*. *Animal Production Science* 62(11), 937–943.

Eilam, Y., Pintel, N., Khattib, H., Shagug, N. & Taha, R. (2022). Avni D. Regulation of Cholesterol Metabolism by

Phytochemicals Derived from Algae and Edible Mushrooms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 8, 23, 22, 13667. doi: 10.3390/ijms232213667.

Farid, A. S., Honkawa, K., Fath, E. M., Nonaka, N., & Horii, Y. (2013). Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC veterinary research*, 9, 1-11.

Gross, J. J. (2023). Hepatic lipidosis in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 39 (2), 371-383.

Harrison, F. A., Leat & W. M. F. (1975). Digestion and absorption of lipids in non-ruminant and ruminant animals: a comparison. *Proceedings of the Nutrition Society*, 34 (3), 203-210.

Hassan, M. A. S., & Karshi, M. A. (2022). The effects of some feed additives in nutrition of ruminant animals. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 5 (2), 107-112.

Lugara, R., Renner, S., Wolf, E., Liesegang, A., Bruckmaier, R., & Giller, K. (2022). Crossbred sows fed a western diet during pre-gestation, gestation, lactation, and post-lactation periods develop signs of lean metabolic syndrome that are partially attenuated by spirulina supplementation. *Nutrients*, 14 (17), 3574.

Mann, S., Yepes, F. L., Overton, T. R., Wakshlag, J. J., Lock, A. L., Ryan, C. M., & Nydam, D. V. (2015). Dry period plane of energy: Effects on feed intake, energy balance, milk production, and composition in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98 (5), 3366-3382.

Mohammed, M. G., Mottelib, A. A., Waly, N. E., & Elsayed, H. K. (2023). Serum Paraoxonase-1 Activity And Metabolic Profile

In Ewes With Pregnancy Toxaemia. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 69 (178), 36-51.

Mu, H., & Hoy, C. E. (2004). The digestion of dietary triacylglycerols. *Progress in lipid research*, 43 (2), 105-133.

Mukendi, G. M., Mitema, A., Nelson, K., & Feto, N. A. (2022). Bacillus Species of Ruminant origin as a major potential sources of diverse lipolytic enzymes for industrial and therapeutic applications. In Bacilli in Agrobiotechnology: Plant Stress Tolerance, Bioremediation, and Bioprospecting Ed. Islam, M.T., Rahman, M., Pandey, P. Bacilli in Agrobiotechnology. Bacilli in Climate Resilient Agriculture and Bioprospecting. (255-283). Cham: Springer International Publishing.

Murru, E., Manca, C., Carta, G. & Banni, S. (2022). Impact of dietary palmitic acid on lipid metabolism. *Frontiers in Nutrition*, 9, 861664.

Nedic, S., Vakanjac, S., Samardžija, M. & Borozan, S. (2019). Paraoxonase 1 in bovine milk and blood as marker of subclinical mastitis caused by Staphylococcus aureus. *Research in veterinary science*, 125, 323-332.

Oketch, E. O., Wickramasuriya, S. S., Oh, S., Choi, J. S., & Heo, J. M. (2023). Physiology of lipid digestion and absorption in poultry: An updated review on the supplementation of exogenous emulsifiers in broiler diets. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 107 (6), 1429-1443.

Otocka-Kmiecik, A. (2022). Effect of carotenoids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutrients*, 14 (14), 2842.

Petric, B., Kunej, T., & Bavec, A. (2021). A multi-omics analysis of PON1 lactonase activity in relation to human health and disease. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 25 (1), 38-51.

Popa, S. L., Ismaiel, A., Cristina, P., Cristina, M., Chiarioni, G., David, L., & Dumitrascu, D. L. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: implementing complete automated diagnosis and staging. a systematic review. *Diagnostics*, 11 (6), 1078.

Ratnayake, W. N., & Galli, C. (2009). Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. *Annals of nutrition & metabolism*, 55(1/3), 8-43.

Sharma, N. (2010). Economically important production diseases of dairy animals. SMVS Dairy Year Book. Gurgoan, India: Sarva Manav Vikash Samiti, 47-65.

Sitrin, M. D. (2014). Digestion and Absorption of Other Dietary Lipids. *The Gastrointestinal System: Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology*, 179-209.

Stockdale, C. R., & Roche, J. R. (2002). A review of the energy and protein nutrition of dairy cows through their dry period and its impact on early lactation performance. *Australian Journal of Agricultural Research*, 53 (7), 737-753.

Surana, K. R., Ahire, E. D., Patil, S. J., Mahajan, S. K., Patil, D. M., & Sonawane, D. D. (2023). Introduction to Nutraceutical Vitamins. *Vitamins as Nutraceuticals: Recent Advances and Applications*, 1-34.

Tufarelli, V., Colonna, M. A., Losacco, C. & Puvaca, N. (2023). Biological health markers associated with oxidative stress in dairy cows during lactation period. *Metabolites*, 13 (3), 405.

Uwineza, C., Parchami, M., Bouzarjomehr, M., Taherzadeh, M. J., & Mahboubi, A. (2024). Recent Developments in the Application of Filamentous Fungus *Aspergillus oryzae* in Ruminant Feed. *Animals*, 14 (16), 2427. <https://doi.org/10.3390/ani14162427>.

Vargas-Bello-Perez, E., & Larraín, R. E. (2017). Impacts of fat from ruminants' meat on cardiovascular health and possible strategies to alter its lipid composition. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97 (7), 1969-1978.

Wang, X., Li, X., Zhao, C., Hu, P., Chen, H., Liu, Z., ... & Wang, Z. (2012). Correlation between composition of the bacterial community and concentration of volatile fatty acids in the rumen during the transition period and ketosis in dairy cows. *Applied and Environmental Microbiology*, 78 (7), 2386-2392.

Weimer, P. J. (2022). Degradation of Cellulose and Hemicellulose by Ruminal Microorganisms. *Microorganisms*, 10, 2345. doi: 10.3390/microorganisms10122345.

Wu, X., Huang, S., Huang, J., Peng, P., Liu, Y., Han, B. & Sun, D. (2021). Identification of the potential role of the rumen microbiome in milk protein and fat synthesis in dairy cows using metagenomic sequencing. *Animals*, 11 (5), 1247.

Yilmaz, K., & Kara, K. (2022). The effect of vegetable and animal oils added to different forages and concentrates on the in vitro fermentation parameters in ruminants. *Journal of Applied Animal Research*, 50 (1), 548-559.

Zimetti, F., Adorni, M. P., Marsillach, J., Marchi, C., Trentini, A., Valacchi, G. & Cervellati, C. (2021). Connection between the Altered HDL Antioxidant and Anti-Inflammatory

Properties and the Risk to Develop Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Oxid Med Cell Longev*, 1, 6695796.

