

KÖPEKLERDE DENEYSEL AKUT PANKREATİTİSTE KLİNİK-PATOLOJİK VE PATOLOJİK İNCELEMELER

Metin Münir Kıran¹ Halil Çankaya² Fatih Hatipoğlu¹

Clinicopathologic and Pathologic Investigations on Experimental Acute Pancreatitis in Dogs

Summary: The aim of this study was to investigate the clinicopathologic and pathologic features of experimentally induced acute pancreatitis in dogs. Total 13 healthy dogs were used and grouped as experimental group (7 dogs) and control group (6 dogs). After laparotomie, oleic acid (0.5 ml/kg body weight) was injected into pancreas of experimental group dogs. Clinically, the experimental group dogs were showed fever, anorexia, depression, vomiting and steatorrhea. The median serum cholesterole and trigliseride concentrations, median serum amylase and lipase activities, and urine amylase/creatinine ratio were increased in the experimental group when compared with the values of control group dogs. The median serum ALP activities were increased, whereas the median serum ALT activities did not show any significant alteration. Pathologically, haemorrhagic-necrotic pancreatitis, thrombosis of blood vessels, fat necrosis and in some cases abscessation were detected in the pancreas of experimental group dogs. In conclusion, the combination of serum lipase enzyme activity with urine amylase/creatinine ratio, might be useful in the diagnosis of acute pancreatitis.

Key words: Pancreatitis, dog, clinicopathology, pathology.

Özet: Bu çalışma, köpeklerde oleik asit verilerek akut pankreatitis oluşturmak ve hastalığın klinik-patolojik ve patolojik özelliklerini incelemek amacıyla yapıldı. Bunun için 7'si deneme grubu, 6'sı kontrol grubu olmak üzere toplam 13 adet sağlıklı köpek kullanıldı. Deneme grubu köpeklerde laparotomi ile açığa çıkarılan pankreasın loblarına oleik asit (0.5 ml/kg) enjekte edildi. Deneme grubu köpeklerde klinik olarak ateş, anoreksi, depresyon, kusma ve yağlı diyare görüldü. Klinik-patolojik incelemelerde ortalama serum kolesterol ve serum trigliserid konsantrasyonları, serum amilaz ve lipaz aktiviteleri ile idrar amilaz / kreatinin oranında artış görüldü. Ortalama serum ALP aktivitesinde artış vardı, ancak serum ALT aktivitesinde önemli bir farklılık gözlenmedi. Patolojik incelemelerde deneme grubu köpeklerde hemorajik nekrotik pankreatitis, yağ nekrozu, damarlarda tromboz ve bazı olgularda apseleşmeler tespit edildi. Sonuç olarak oleik asit ile oluşturulan akut pankreatitisin teşhisinde serum lipaz aktivitesiyle birlikte idrar amilaz /kreatinin oranının belirlenmesinin faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Pankreatitis, köpek, klinik-patoloji, patoloji.

Giriş

Akut pankreatitis (AP), proteolitik ve lipolitik enzimlerin intraglanduler salınımı ve aktivasyonu sonucu, pankreas dokusunun yıkımlanması olarak tanımlanmaktadır (Schaer, 1991b). Daha çok köpek, kedi ve insanda önemli olan hastalığa at ve domuzlarda da rastlandığı bildirilmiştir (Jubb ve ark.,1985;Hall ve ark. 1988; Williams, 1989). AP'e yol açan pek çok sebep bilinmekte, ancak çoğu olguda esas neden ortaya konamamaktadır. Potansiyel etiyolojik sebepler olarak hiperlipidemi

veya diyet (Lombardi ve ark.,1975;Whitney ve ark.,1987), enfeksiyöz ajanlar (Strombeck ve Guilford, 1990), akıntıcı kanalın tıkanması (Estourgie ve ark.,1983), travma (Strombeck ve Guilford, 1990), toksik ilaç reaksiyonları (Mollary ve Kern, 1980) ve kortikosteroidler (Attix ve ark., 1981; Steinberg ve Lewis,1981), işemi (Broe ve ark.,1982), herediter nedenler (Mulvany ve ark.,1982) ve hiperkalsemi (Schaer,1979) bildirilmektedir. Hastalık patolojik olarak hafif şiddetli ödematöz formdan, şiddetli ve öldürücü hemorajik nekrotik form arasında değişen şekillerde olabilir (Schaer, 1991b). Doğal ve deneysel akut pankreatitis vakalarının teşhisinde

Geliş Tarihi: 18.07.1997

1. S.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.

2. T.O.K.B. Hayvan Sağlık Meslek Lisesi, KONYA.

serum amilaz ve lipaz aktivitelerinin yükselmesinin önemli bir bulgu olduğu ve bu enzimlerdeki artış temel alınarak hastalığın teşhis edildiği bildirilmektedir (Strombeck ve Guilford, 1990; Strombeck ve ark., 1981). Ayrıca hiperlipidemi (Schaer, 1979; Williams, 1989), serum alanine aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitelerinde artış (Dlugosz ve ark., 1987; Hall ve ark., 1988) görüldüğü de kaydedilmektedir.

Köpeklerde deneysel pankreatitis oluşturmak üzere değişik modeller geliştirilmiştir (Attix ve ark., 1981; Strombeck ve ark., 1984; Jacobs ve ark., 1985; Moriello ve ark., 1987). Doymamış bir yağ asidi olan oleik asitin, gerek pankreas kanalı yoluyla ve gerekse direkt pankreas içine enjekte edilmesiyle, köpeklerde doğal pankreatitisekine benzer klinik patolojik ve patolojik-anatomik bulguların geliştiği bildirilmiştir (Attix ve ark., 1981; Jacobs ve ark., 1985).

Bu çalışma, köpeklerde deneysel olarak oleik asit verilerek akut pankreatitis oluşturmak ve hastalığın klinik-patolojik özellikleri ile oluşacak patolojik lezyonları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan materyali: Çalışmada 1-5 yaşlarında, 5'i dişi, 8'i erkek olmak üzere toplam 13 köpek kullanıldı. Köpeklerin sağlık kontrolleri ve iç-dış parazit ilaçlamaları yapıldıktan sonra 15 gün süre ile ayrı kafeslerde tutularak hospitalize edildi ve bu süre içinde uygulanan klinik ve laboratuvar muayeneleri ile köpeklerde herhangi bir hastalığın olmadığı belirlendi. Köpekler kontrol (6 köpek) ve deneme grubu (7 köpek) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Akut pankreatitisin oluşturulması: Deneme grubu köpeklere atropin sülfat premedikasyonunu takiben pentotal genel anestezisi (15 mg/kg) altında laparotomi yapıldı ve usulünce dışarı alınan pankreasın loblarına 8 ayrı yerden 18 numara kanülle 0.5 ml/kg dozunda oleik asit (Merck - $C_{18}H_{34}O_2$, $M=282.47$ g/mol, 1 lt =0.89 kg oleic acid ekstra pure) yavaş bir şekilde enjekte edildi. Daha sonra pankreas ve duodenum normal lokalizasyonlarına yerleştirilerek karın, usulünce ka-

patıldı. Kontrol grubundaki köpeklere ise sadece laparotomi yapılarak, karın boşluğu usulüne uygun bir şekilde tekrar kapatıldı. Tüm köpeklere postoperatif dönemde sıvı tedavisi olarak her gün 90 ml/kg/gün dozunda laktatlı ringer solüsyonu intravenöz olarak verildi. Muhtemel enfeksiyonlara karşı 5 gün süreyle 22 mg/kg/gün ampicillin 2 doz halinde kas içi enjekte edildi. Araştırma süresince tüm köpeklerin günlük pansumanları ve rutin klinik muayeneleri yapıldı.

Örneklerin alınması ve işlenmesi: Kan ve idrar örnekleri 12 saatlik açlığı takiben deneme öncesi iki defa ve deneme boyunca 1., 2., 3., 5. ve 8. günlerde alındı. İdrar örnekleri ultrasonografi rehberliğinde sitosentezle alındıktan hemen sonra pH metre ile kontrol edilerek, amilazın stabilizasyonu için 0.1 N NaOH ile hafif bazik (7.0-7.5) hale getirildi. Biyokimyasal analizler için gerekli kan örnekleri vakumlu antikoagülsüz tüplere (10 ml) alındı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan hemen sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek serumları çıkarıldı. Serum ve idrar örnekleri ölçümler yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı ve tüm ölçümler örneklerin alınmasını takiben hergün yapıldı. Serum ve idrar amilaz, serum lipaz, serum ALT ve ALP enzim aktiviteleri, kolesterol, trigliserid ve idrar kreatinin konsantrasyonları, ticari test kitleri kullanılarak otoanalizörde ölçüldü.

Patolojik incelemeler: Deneme süresinde ölen 2 adet köpek ile denemenin 8. gününde gerekli örnekler alındıktan sonra geri kalan tüm köpekler sodyum pentotal ile uyutularak sistemik otopsileri yapıldı. Pankreas, barsak, karaciğer, böbrek, akciğerler ve kalpten alınan doku örnekleri % 10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxylin-eosin ile boyandı. Gerekli görülen olgularda kesitler ayrıca vonKossa ve vanGieson yöntemlerine göre boyandı ve tüm kesitler ışık mikroskopunda incelendi.

İstatistiksel analizler: Araştırmada kontrol ve deneme grubu köpeklerin arasında farklı günlerde elde edilen verilerin istatistiksel farklılıkları belirlendi. Bu amaçla, parametrik dağılım gösteren parametreler için (varyasyon katsayısı < % 33) Student-t testi, nonparametrik dağılım gösteren parametreler için (varyasyon katsayısı > % 33) Mann-Whitney U testi uygulandı (Ryan ve ark., 1985)

Bulgular

Klinik Bulgular: Deneme grubu köpeklerin tümünde pankreatitis oluşturulduktan sonra depresyon, anoreksi, kusma ve yüksek ateş (39.6-40.4 °C) görüldü. Ayrıca tüm köpeklerde abdominal ağrı vardı ve beş köpekte denemenin ilk beş gününde açık sarı renkli-yağlı bir diyare gözlemlendi. Deneme grubu köpeklerden iki tanesi denemenin 4. günü öldü. Bu köpeklerde takipne ve taşikardi vardı ve klinik belirtiler daha şiddetliydi. Deneme grubundaki diğer köpeklerde çalışmanın sonuna doğru klinik bulgularda bir düzelme gözlemlendi.

Kontrol grubu köpeklerden birinde laparotomiden sonra 5-6 saat süreyle birkaç kez tekrarlayan kusma görüldü. Diğer köpeklerde ise deneme süresince herhangi bir klinik belirti gözlenmedi.

Laboratuvar Bulguları:Tüm kontrol ve deneme köpeklerinde deneme öncesi (iki ölçümün ortalaması) ve denemenin 1., 2., 3., 5. ve 8. günlerinde belirlenen serum ortalama kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları tablo 1, serum ortalama ALP ve ALT enzim aktiviteleri tablo 2, serum ortalama amilaz, lipaz enzim aktiviteleri ve idrar amilaz/kreatinin oranları tablo 3'te verildi.

Tablo 1. Ortalama serum kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları ve istatistiksel önemleri.

PARAMETRELER	G Ü N L E R					
	0 x	1 x	2 x	3 x	5 x	8 x
Kolesterol (D)	183	221	222	281	262	298
Kolesterol (K)	168	142	148	153	160	154
Önemi	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)	(+)
Trigliserid (D)	23	44	41	130	127	142
Trigliserid (K)	27	23	22	23	34	25
Önemi	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(++)

(-) p>0.05 ; (+) p≤0.05 ; (++) p≤0.01

(D) : Deneme grubu, (K) : Kontrol grubu

Tablo 2. Ortalama serum ALP ve ALT konsantrasyonları ve istatistiksel önemleri.

PARAMETRELER	G Ü N L E R					
	0 x	1 x	2 x	3 x	5 x	8 x
ALP (D)	45	106	234	932	780	293
ALP (K)	47	52	55	58	86	75
Önemi	(-)	(-)	(++)	(+)	(++)	(++)
ALT (D)	26	38	45	44	37	41
ALT (K)	31	39	35	30	28	25
Önemi	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

(-) p>0.05 ; (+) p≤0.05 ; (++) p≤0.01

(D) : Deneme grubu, (K) : Kontrol grubu

Tablo 3. Ortalama serum amilaz, lipaz enzim aktiviteleri ile idrar amilaz / kreatinin (iAmil./iKre.) oranları ve istatistiksel önemleri.

PARAMETRELER	G Ü N L E R					
	0 x	1 x	2 x	3 x	5 x	8 x
Amilaz (D)	557	1211	3688	5048	3036	991
Amilaz (K)	675	605	628	593	618	659
Önemi	(-)	(++)	(++)	(++)	(+)	(-)
Lipaz (D)	129	750	1587	1560	822	405
Lipaz (K)	147	101	157	169	136	177
Önemi	(-)	(+)	(++)	(++)	(++)	(-)
iAmil. / iKre. (D)	0.41	3.68	13.16	42.80	12.40	5.36
iAmil. / iKre. (K)	1.01	0.31	1.46	0.80	0.74	0.94
Önemi	(-)	(-)	(++)	(+)	(+)	(+)

(-) p>0.05 ; (+) p≤0.05 ; (++) p≤0.01

(D) : Deneme grubu, (K) : Kontrol grubu

Patolojik Bulgular

Makroskopik Bulgular: Deneme grubu köpeklerin tümünde, pankreasın şişkin ve büyümüş olduğu, üç olguda yumruk büyüklüğüne ulaştığı görüldü. Genellikle en az dörtte üçlük bir bölümü etkilenmiş ve hemorajik-nekrotik görünümdeki organın yüzeyinde ve kesit yüzünde yaygın şekilde kırmızı-kahve renkli kanama alanları ile sarı-boz renkli nekroz sahalarının içiçe bulunduğu ve bu halile organın alacalı bir görünüm aldığı dikkati çekti (Şekil 1A-B). Kesit yüzünde ayrıca intersitisyumda



Şekil 1. A. Şişkin ve hemorajik-nekrotik değişiklikler gösteren pankreasın makroskopik görünümü. B. Aynı vakada organın kesit yüzü.

jelatinöz ödem ve belirgin genişleme ile bazen nekrotik erimeler tesbit edildi. Beş köpekte pankreas ile duodenum, karaciğer, mide, omentum ve bazen sağ böbrek (iki olgu) arasında, değişen derecelerde yapışmalar, 3 olguda duodenumla pankreasın yapıştığı bölgede pıhtılaşmış kan kitlesi (hematom) tespit edildi. İki olguda pankreas, bu adezyonların oluşturduğu fibröz doku içine gömülmüştü. Küt şekilde ayrılamayan ve şiddetli yapışmalar bulunan 3 olguda pankreas dokusunun çırtırlı kesildiği dikkati çekti. Ayrıca pankreasın kesit yüzünde ve adezyonların olduğu kısımlarda yağ dokusunun yumuşak kıvamını kaybederek sert, mat gri-beyaz renk ve granüler bir görünümde olduğu göze çarptı (yağ doku nekrozu).

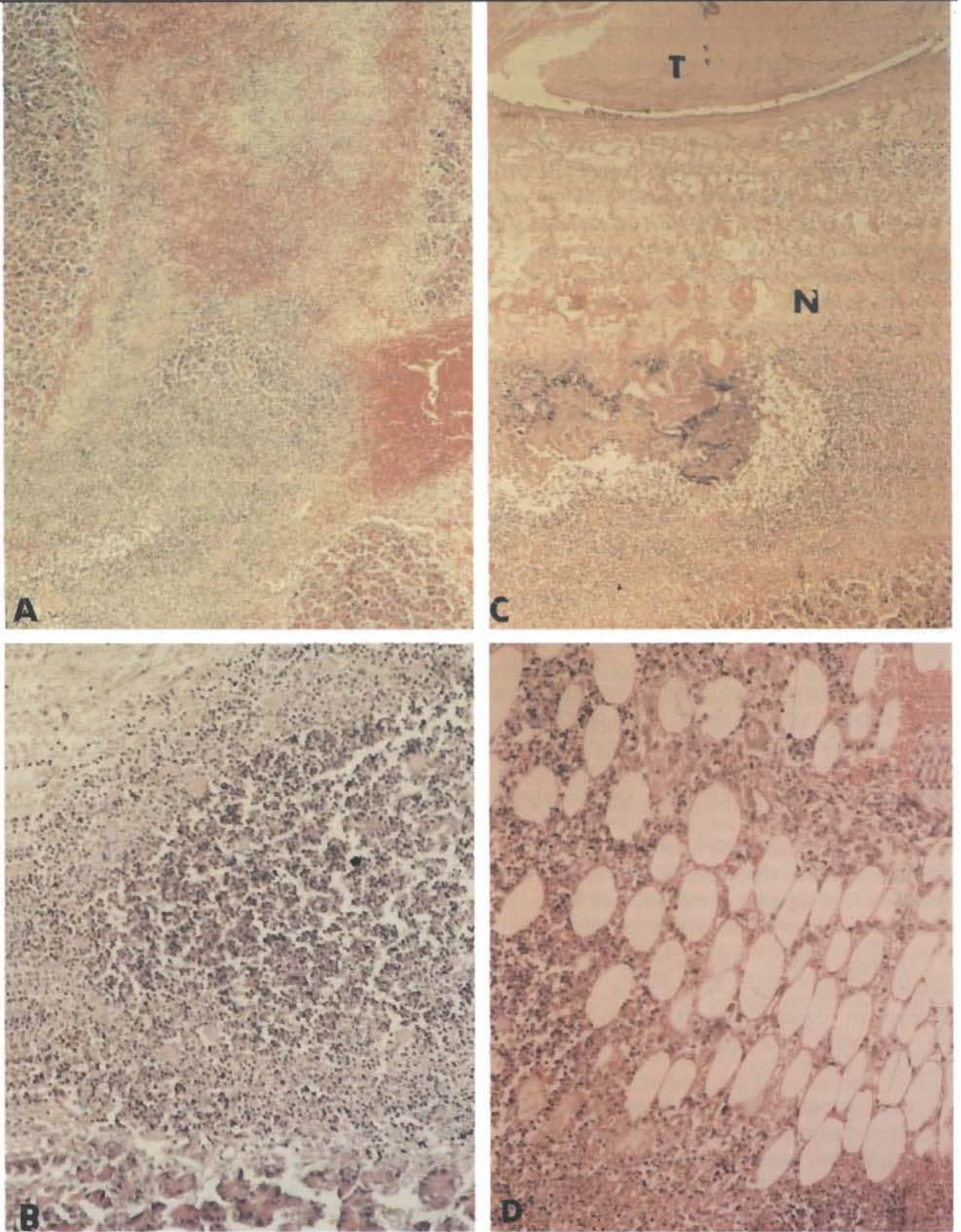
Deneme grubundaki 5 köpeğin ince barsağında, özellikle de duodenum bölümünde hiperemi, ödem, mukoza üzerinde sümüksel, yapışkan bir eksudat vardı. Deneme süresince ölen 2 köpekte ise yine duodenumda daha şiddetli olmak üzere ince barsaklarda hiperemi, ödem ve kalınlaşma, mukoza üzerinde fibrinle karışık bir eksudat tespit edildi.

Bir köpekte böbrek kapsülası altında, kesit yüzünde ise kortekste yerleşmiş toplu iğne başı büyüklüğünde homojen, boz-beyaz renkli odaklar görüldü.

Deneme süresince ölen bir köpeğin akciğerinde sağ kranial lobda kırmızı renkli, kıvamlı hepatize alanlar, lobun kesit yüzünde bronşlarda irinle kanşık yapışkan bir eksudat tespit edildi. Aynı köpeğin kalbinde sağ ve sol ventrikül ile musculus papillarilerde boz-beyaz bölgeler vardı. Bu odaklar nedeniyle kalp kası hafif alacalı bir görünüm almıştı.

Mikroskopik Bulgular

Pankreas: Deneme grubundaki bütün köpeklerde pankreas dokusunda oldukça yaygın nekroz alanları ve olguya göre değişen şiddette kanamalar vardı (Şekil 2A). Genellikle ödem, fibrin ve nötrofil lökositlerden oluşan bir kuşakla çevrili bu nekroz odaklarında mor renkte kalsiyum çöktelleri ve bazen apseleşmeler (Şekil 2B) görüldü. Bütün vakalarda bazı büyük damarların lümeninin trombotik bir kitleyle tıkanmış olduğu da dikkati çekti (Şekil 2C). Peripankreatik yağ doku nekrozunun (Şekil 2D) yanısıra bazı vakalarda pankreas dokusunu dıştan kuşatan ve içerisinde yaygın nekrozlar, kanama alanları, fibrin ve yağ doku nekrozu da bulunan oldukça kalın bir granülasyon dokusunu geliştirdiği ve buradan pankreasın intersitisyumuna uzanan geniş bağ doku septumlarının bulunduğu görüldü.



Şekil 2. A. Pankreasta geniş nekroz alanı, kanama ve yangısel hücre infiltrasyonları. H.E.x65 B. Apse oluşumu. H.E.x170 C. Büyük bir damarın lümeninde trombotik kitle (T) ve çevresinde ortası kalsifiye olmuş geniş nekroz alanı(N). H.E.x65 D. Peripankreatikyağ doku nekrozu. H.E.x160

Pankreasın intersitisyumunda genellikle ödemli ve gevşek yapıda, kimi bölgelerde ise kollagen iplikler ve bağdoku hücrelerinden zengin bir fibröz doku artışı nedeniyle genişleme görüldü. Genellikle belirgin, ancak olguya göre değişen genişlikte olan bu bölgelerde mononükleer hücre ve nötrofil lökosit infiltrasyonları da tespit edildi. Bu yaygın nekrozlar ve bağdoku artışı nedeniyle pankreas parankimi büyük oranda gözden silinmiş ve adacıklar halinde kalmıştı. Üç olguda aktıcı kanallar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü.

Barsak: Deneme grubundaki bütün köpeklerde hiperemi, propriyada mononükleer hücre ve tek tük nötrofil lökosit infiltrasyonları görüldü. Kimi olgularda epitel hücrelerinde dejenerasyon ve deskuamasyon, bazen goblet hücrelerinde artış, puyer plaklarında hiperplazi, submukozadaki lenfatiklerde ise genişleme tespit edildi. Beş vakada barsak serozası ile omentum arasında yapışmalar vardı. Bu bölgelerde içerisinde kanamalar, nekroz ve bazen mikroapseler bulunan yaygın granülasyon dokusunun oluştuğu dikkati çekti.

Karaciğer: Deneme grubundaki 6 köpekte hepatositlerde olguya göre hafiften orta dereceye kadar değişen şiddette olmak üzere hidropik dejenerasyon görüldü. Bu vakalarda hepatositler şişkin olup, sitoplazmaları açık renkli ve bazısının çekirdekleri piknotikti. Ayrıca safra kanallıklarında genişleme ve yeşilimsi-sarı renkte safra pigmenti ile karakterize intrahepatik kolestaz vardı. Üç köpeğin karaciğerinin kapsülünde fibrin birikimi, nötrofil lökosit ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle kalınlaşma görüldü.

Böbrek: Bir vakada korteksin intersitisyumunda fokal mononükleer hücre infiltrasyonları, deneme süresinde ölen iki köpekte ise proksimal tubul epitelinde hidropik dejenerasyon tespit edildi.

Kalp: Deneme grubundaki bir köpekte (4 nolu) kalp kasında hiyalin dejenerasyonu görüldü. Yer yer kas liflerinin sitriasyonunu kaybederek pembe homojen bir hal aldıkları ve bazısının çekirdeklerini kaybettikleri tespit edildi.

Akciğer: Deneme grubundaki bir köpekte (4 nolu) kataral-inflamasyon bronkopnömoni saptandı. Mikroskopik incelemelerde hiperemi, alveol epitelinde dejenerasyon, lümenlerinde yoğun nö-

trofil lökosit infiltrasyonları görüldü. Bronş ve bronşiyol epitelinde dejenerasyon, dökülme, lümenlerinde ise nötrofil lökosit koleksiyonları, deskuame hücreler ve mukus vardı.

Mikroskopik incelemelerde kontrol grubu köpeklerin pankreasında ve diğer organlarda herhangi bir lezyon görülmedi.

Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde deneysel pankreatitis çalışmaları için ideal model doğal vakalarda gelişen mekanizmaya benzer şekilde yangı oluşturulan bir modeldir. Bu şekilde oluşturulan pankreatitisin şiddeti, doğal vakalardakine paralellik göstermeli ve ani ölümlere yol açmayarak hastalığın değerlendirilmesine ve belirli bir tedavi yönteminin uygulanmasına fırsat vermelidir (Moriello ve ark., 1987). Köpeklerde akut pankreatitis çalışmalarına bir model oluşturmak için pankreas kanalları içine veya direkt pankreas dokusuna oleik asit enjekte edildiği bildirilmiştir (Attix ve ark., 1981; Jacobs ve ark., 1985). Oleik asidin organın içine enjeksiyonu ile gelişen pankreatitis tablosu, yağlı diyetle beslenen köpeklerde yağ asitlerinin duodenal reflusu sonucu oluşan pankreatitisin gelişimine benzer (Moriello ve ark., 1987). Çalışmada gerek klinik ve klinik-patolojik, gerekse pankreasta saptanan patolojik-anatomik bulgular, oleik asitin 0.5 ml/kg dozunda pankreas içine enjeksiyonunun, köpeklerde AP için bir model olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca deneme grubundaki 5 köpek denemenin sonuna kadar, ölen ikisi ise 4 gün yaşamış ve böylece tüm köpeklerde hastalık tablosu klinik, klinik-patolojik ve patolojik-anatomik yönden değerlendirilebilmiştir.

Çalışmada deneme grubu köpeklerde literatür venlerine (Schaer, 1979; Whitney ve ark., 1987; Williams, 1989) uygun olarak ateş, abdominal ağrı, kusma ve ishal görülmüştür. Ancak gözlenen bu semptomlar pek çok gastrointestinal sistem hastalıklarında da görülebildiğinden pankreatitis için spesifik kabul edilmezler. Bu sonuç, köpeklerde pankreatitisin teşhisinde laboratuvar testlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Deneme grubu köpeklerin pankreasında gö-

rülen nekroz, kanama, tromboz ve yağ doku nekrozu gibi patolojik değişiklikler literatür verilerine (Attix ve ark.,1981; Jacobs ve ark.,1985; Jubb ve ark.,1985) uygun bulunmuştur. Ancak pankreas bezlerinin salgısının ve AP sonucu oluşan yangısel eksudatın pankreasta ve peripankreatik dokuda oluşturduğu psödokistlere (Edwards ve ark.,1990) bu çalışmada rastlanamamış buna karşın pankreasta apseler tespit edilmiştir. Pankreastaki nekroz odaklarının enfeksiyon için uygun bir ortam oluşturduğu ve yangılanmış komşu barsaklardan bakterilerin bu nekroz odaklarını enfekte ederek apselenmeye sebep olduğu bildirilmiştir (Jubb ve ark.,1985; Edwards ve ark.,1990). Sunulan çalışmada da pankreasta saptanan apselerin bu yolla oluştuğu düşünülebilir.

AP'li köpeklerde enteritise sıkça rastlandığı (Hall ve ark.,1988) ayrıca asites, miyokarda dejenerasyon, ve dissemine intravasküler koagülopati gibi bozuklukların da görülebileceği kaydedilmiştir (Jacobs ve ark.,1985; Murtaugh, 1987; Hall ve ark.,1988; Pitchumoni ve ark.,1988; Simpson,1993). Deneme grubundaki tüm köpeklerde kataral enteritis ve bunların beşinde de klinik olarak ishal tespit edilmiş, bunun sebebinin Hall ve ark. (1988)'nin kaydettikleri gibi komşu pankreastaki yangının barsağa yayılması olduğu düşünülmüştür. Miyokarda dejenerasyon sadece denemenin 4. gününde ölen bir köpekte görülmüş; asites ve dissemine intravasküler koagülopatiyeye ise bu çalışmada rastlanamamıştır.

Doğal ve deneysel pankreatitisin teşhisinde plazma lipaz ve amilaz aktivitesinin belirlenmesi önemlidir (Strombeck ve Guilford,1990).Ancak plazma amilaz aktivitesi pankreatitisin yanısıra, barsak obstrüksiyonları, perfore duodenal ülserler, barsak infarktusu ve torsiyonu (Schaer,1991b) ile böbrek bozukluklarında da (Schaer,1991a) yükselir. Bu nedenle tek başına serum amilaz aktivitesi pankreatitis için spesifik kabul edilmez. Strombeck ve ark. (1981), pankreatitisin teşhisinde serum lipaz aktivitesinin serum amilazdan daha önemli olduğunu ve düşük lipaz aktivitesinin hemen her zaman pankreatitis olma ihtimalini elimine ettiğini bildirmişlerdir. Serum amilaz aktivitesinde üç, serum lipaz aktivitesinde ise iki misli veya daha fazla artışlar patognomonik olmasa da pankreastaki asiner hücre yıkımlanmasının bir gös-

tergesidir (Hall ve ark.,1988). Sunulan çalışmada da normal amilaz aktivitesinin üç misli ve lipaz aktivitesinin iki misli yüksek değerler belirlenmiş ve daha önce bildirildiği gibi (Attix ve ark.,1981), iki enzimdeki artış ve azalmalar birbirine paralel olmuştur. Yüksek serum amilaz ve lipaz aktivitelerinin pankreatitis, böbrek bozukluğu veya bunların birlikte olması sonucu gelişip gelişmediğinin belirlenmesi bazen zor olabilir (Williams,1989). AP'li hayvanlarda kusma ve diyarenin sebep olduğu hipovoleminin yanısıra, nekrotik pankreastan kaynaklanan toksinlere ve embolilere bağlı olarak böbrek yetmezliği oluşabilmektedir (Hall ve ark.,1988; Simpson,1993). Çalışmada deneme grubu köpeklerde (4. günde ölen iki tanesi hariç) böbreklerde yetmezliğe neden olabilecek herhangi bir bozukluğa rastlanamamış olması, buna karşılık patolojik incelemelerde yaygın asiner hücre yıkımlanmasının tespit edilmiş olması bu çalışmada saptanan yüksek amilaz ve lipaz aktivitelerinin pankreas kaynaklı olduğunu göstermektedir. Öte yandan deneme grubundaki bütün köpeklerde yağ doku nekrozunun görülmüş olması da asiner hücre yıkımlanmasının bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve yıkılan bu hücrelerden açığa çıkan lipolitik enzimlerin yağ doku nekrozuna neden olduğu kanısına varılmıştır. Denemenin 4. gününde ölen iki köpekte proksimal tubul epitellerinde saptanan hidropik dejenerasyonun ise, bazı araştırmacıların (Hall ve ark.,1988; Simpson 1993) bildirdiği gibi nekrotik pankreastan kaynaklanan toksik ürünlerle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

İdrarda kreatinin klirensi nisbeten stabil olduğundan böbrekler vasıtasıyla atılan maddelerin idrar kreatinin konsantrasyonuna oranı, o maddenin idrarda klirensi hakkında duyarlı ve hızlı verilerin elde edilmesini sağlar. İnsanlarda AP'de idrar amilaz klirensinin arttığı ve pankreas kaynaklı olmayan hiperamilazeminin idrar amilaz aktivitesinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir (Dreiling ve Leichtling,1973; Goldberg,1984). Veteriner hekimlikte ise, bu konuda sadece Akuzawa ve ark. (1994), pankreatitis oluşturulan köpeklerde idrar amilaz/kreatinin klirensi oranının denemenin 4. gününe kadar istatistiksel olarak önemli bir artış göstermediğini belirlemişlerdir. Oysa bu çalışmada idrar amilaz/kreatinin oranı deneme grubu köpeklerde deneme boyunca önemli artış göstermiştir. Ortalama idrar amilaz/kreatinin oranı, serum amilaz

aktivitesiyle orantılı olarak denemenin 3. gününde pik oluşturmuştur. Serum amilaz aktivitesindeki artış, denemenin 8. gününde önemsiz yükselme gösterirken, idrar amilaz kreatinin oranı denemenin 8. gününde de önemli artış göstermiştir. Bu sonuç Goldberg (1984) ve Waller'in (1980) insanlarda belirlediği serum amilaz aktivitesi normale döndükten sonra da idrar amilaz klirensinde artışın devam ettiği bulgusuyla paralellik göstermektedir

Spontan AP'li köpeklerde hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemiye bağlı olarak hiperlipidemi gelişir (Whitney ve ark.,1987; Williams, 1989). Bunun muhtemel nedeninin kandan şilomikronları ve düşük dansiteli lipoproteinleri temizleyen enzim olan lipoprotein lipazın inhibisyonu olduğu kaydedilmiştir(Whitney ve ark.,1987; Strombeck ve Guilford,1990). Deneysel AP vakalarında ise, serum trigliserid ve kolesterol konsantrasyonlarında önemli bir artış gözlenmemektedir (Strombeck ve ark.,1984; Whitney ve ark.,1987). Bu çalışmada serum kolesterol konsantrasyonlarında denemenin 3. ve 8. günlerinde serum trigliserid konsantrasyonlarında ise 2., 3. ve 8. günlerinde artışlar tespit edilmiş, ancak bu artışın sürekli olmadığı görülmüştür.

Akut pankreatitiste ALP ve ALT gibi karaciğer hasarının göstergeleri olarak kabul edilen enzimlerin aktivitelerinde artış görüldüğü kaydedilmiştir (Jacobs ve ark.,1985; Whitney ve ark.,1987; Hall ve ark.,1988; Williams,1989). AP'li köpeklerde karaciğerde konjesyon, dejeneratif değişiklikler, nekroz ve intrahepatik kolestaz (Murtaugh, 1987; Hall ve ark.,1988; Simpson, 1993) görüldüğü ve bu değişikliklerin serum ALP ile ALT düzeylerinde artışa sebep olduğu (Murtaugh, 1987; Hall ve ark., 1988) bildirilmiştir.Bu çalışmada da serum ALP aktivitesi deneme grubu köpeklerde 2., 3., 5. ve 8. günlerde önemli artış gösterirken, serum ALT aktivitesinde sadece denemenin 5. gününde önemli artış belirlenmiştir. Çalışmada deneme grubu köpeklerin 6'sında karaciğerde hidropik dejenerasyon ve intrahepatik kolestaz görülmüş ve serum ALP ve ALT seviyelerindeki artışın bu değişikliklere bağlı olduğu kanısına varılmıştır.Karaciğerdeki dejenerasyonun nekrotik pankreas dokusundan kaynaklanan toksik ürünlerin lenfatikler ve/veya portal dolaşım ile karaciğere ulaşması ve hepatositler üzerine toksik etki göstermesi sonucu olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, oleik asitin 0.5 ml/kg dozunda pankreas içine enjeksiyonunun köpeklerde akut pankreatitis için bir model olarak kullanılabileceği ortaya konmuş ve deneysel akut pankreatitisin teşhisinde serum lipaz enzim aktivitesiyle birlikte idrar amilaz/kreatinin oranının belirlenmesinin önemli olabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- Akuzawa, M., Morizono, M., Nagat, K., Hayano, S., Sakamoto, H., Okamoto, K., Kawasaki, Y. and Deguchi, E. (1994) Changes of serum amylase, its isoenzyme fractions and amylase-creatinine clearance ratio in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *J. Vet. Med. Sci.* 56,269-273.
- Attix, E., Strombeck, D.R., Wheeldon, E.B. and Stern, J.S. (1981) Effects of an anticholinergic and a corticosteroid on acute pancreatitis in experimental dogs. *Am.J.Vet.Res.*, 10,1668-1674.
- Broe, P.J., Zuidema, G.D. and Cameron, J.L. (1982) The role of ischemia in acute pancreatitis. Studies with the isolated perfused canine pancreas. *Surgery*, 91,377-382.
- Dlugosz, J., Musiatowicz, B., Sidun, B.K. and Werezczynska, U. (1987) The enzymatic studies of the liver in acute experimental pancreatitis in dogs treated with prostacyclin (PGI₂) *Path.Res.Pract.*, 182, 80-86.
- Dreiling, D.A. and Leichtling, J.J.(1973) The amylase-creatinine clearance ratio. *Am.J.Gastroenterol.* 61, 290-296.
- Edwards, D.F., Bauer, M.S., Walker, M.A., Pardo, A.D., McCracken, M.D. and Walker, T.L. (1990) Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *J. Am. Anim.Hosp. Ass.*, 26, 189-197.
- Estourgie, R.J.A., Yap, S.H., Van Haelst, U.J.G. and DeBoer, H.H.M. (1983) The clinical and histopathological effects of pancreatic duct occlusion in experimental acute pancreatitis in dogs. *J.Surg.Res.*, 34,164-170.
- Goldberg, D.M. (1984) Strategies in the enzymological diagnosis of pancreatic disease. In "Selected Topics in Clinical Enzymology". Eds:Goldberg, D.M. and Nerver, V. Vol.2, pp:171-179. Walter de Gruyter and Co., Berlin
- Hall, J.A., Macy, D.W. and Husted, P.W. (1988) Acute canine pancreatitis. *The Compendium, Cont. Ed. Article - Small Animal.*, 10, 403-414.
- Jacobs, R.M., Murtaugh, R.J. and DeHoff, W.D. (1985) Review of the clinicopathological findings of acute panc-

- reatitis in dog: use of an experimental model. *J. Am. Anim. Hosp. Asc.*, 21, 795-800.
- Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N. (1985). "The Pancreas". In "Pathology of Domestic Animals". 3rd Ed. Vol 2, p: 314-326, Academic Press, London.
- Lornbardi, B., Estes, L.W. and Longnecker, D.S. (1975) Acute haemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline -deficient diet. *Am. J. Path.*, 79, 465-480.
- Mollary, A. and Kern, F. (1980) Drug-induced pancreatitis. A critical review. *Gastroenterology*, 78:813-820.
- Moriello, K.A., Bowen, D. and Meyer, D.J. (1987) Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *JAVMA* 191, 695-696.
- Mulvany, M.H., Fienberg, C.K. and Tilson, D.J. (1982) Clinical characterization of acute necrotizing pancreatitis. *The Compendium, Cont. Ed. Pract. Vet.* 4, 394-398.
- Murtaugh, R.J. (1987) Acute pancreatitis: Diagnostic dilemmas. *Seminars in Vet. Med. and Surg. (Small Animal)*, 2, 282-295.
- Pitchumonī, C.S., Agarwal, N. and Jain, N.K. (1988) Systemic complications of acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 83, 597-606.
- Ryan, B.F., Jorner, B.L. and Ryan, T.A. (1985) *Minitab, Handbook*, S.C. Ed. PWS - KENT Publishing Company, Boston.
- Schaer, M. (1979) A clinicopathologic survey of acute pancreatitis in 30 dogs and 5 cats. *J. Am. Anim. Hosp. Asc.*, 15, 681-687.
- Schaer, M. (1991a) Acute pancreatitis in dogs. *The Compendium, Cont. Educ. Art.* 2, 13, 1769-1780.
- Schaer, M. (1991b) The perils of acute pancreatitis in the dog and cat. *Proc. 9th. ACVIM Forum*, pp:1-4, New Orleans, Los Angeles.
- Simpson, K.W. (1993) Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *The Compendium, Cont. Ed. Art.* #4. 15, 247-253.
- Steinberg, W.M. and Lewis, J.H. (1981) Steroid-induced pancreatitis. Does it really exist. *Gastroenterology*, 81, 799-808.
- Strombeck, D.R., Farver, T. and Kaneko, J.J. (1981) Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 1966-1970.
- Strombeck, D.R. and Guilford, W.G. (1990) *Small Animal Gastroenterology*. Stonegate Publishing Company, California.
- Strombeck, D.R., Wheeldon, E. and Harrold, D. (1984) Model of chronic pancreatitis in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 45, 131-136.
- Waller, S.L. (1980) The diagnosis of exocrine pancreatic disease: The present portion reviewed. *Aust. N.Z. J. Med.*, 10, 351-362.
- Whitney, M.S. (1993) Ultracentrifugal and electrophoretic characteristics of the plasma lipoproteins of Miniature schnauzers dogs with idiopathic hyperlipoproteinemia. *J. Vet. Int. Med.*, 7, 253-260.
- Whitney, M.S., Boon, G.D., Rebar, A.H. and Ford, R.B. (1987) Effects of acute pancreatitis on circulating lipids in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 48, 1492-1497.
- Williams, D.A. (1989) Exocrine pancreatic disease. In "Textbook of Veterinary Internal Medicine". 3rd Ed., p. 1528-1554, Ed: S.J. Ettinger, W.B. Saunders, Philadelphia.