

1-1-2003

Hepatorenal Syndrome and Efficiency of Aldosterone Receptor Blockade on Hepatorenal System and Systemic Hemodynamics in Dogs with Experimentally Induced Hepatic Cirrhosis

REMZİ GÖNÜL

UTKU BAKIREL

ABDULLAH KAYAR

YÜCEL MERAL

MEHMET ERMAN OR

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary>



Part of the [Animal Sciences Commons](#), and the [Veterinary Medicine Commons](#)

Recommended Citation

GÖNÜL, REMZİ; BAKIREL, UTKU; KAYAR, ABDULLAH; MERAL, YÜCEL; OR, MEHMET ERMAN; ŞENNAZLI, GÜLBİN; GÜREL, AYDIN; and AKDENİZLİ, EMİNE (2003) "Hepatorenal Syndrome and Efficiency of Aldosterone Receptor Blockade on Hepatorenal System and Systemic Hemodynamics in Dogs with Experimentally Induced Hepatic Cirrhosis," *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: Vol. 27: No. 6, Article 26. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol27/iss6/26>

This Article is brought to you for free and open access by TÜBİTAK Academic Journals. It has been accepted for inclusion in Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences by an authorized editor of TÜBİTAK Academic Journals. For more information, please contact academic.publications@tubitak.gov.tr.

Hepatorenal Syndrome and Efficiency of Aldosterone Receptor Blockade on Hepatorenal System and Systemic Hemodynamics in Dogs with Experimentally Induced Hepatic Cirrhosis

Authors

REMZİ GÖNÜL, UTKU BAKIREL, ABDULLAH KAYAR, YÜCEL MERAL, MEHMET ERMAN OR, GÜLBİN ŞENNAZLI, AYDIN GÜREL, and EMİNE AKDENİZLİ

Köpeklerde Deneysel Olarak Oluşturulan Karaciğer Sirozunda Hepato-Renal Sendrom ve Aldosteron Reseptör Blokajının Hepato-Renal Sistem ve Sistemik Hemodinamik Üzerine Etkileri*

Remzi GÖNÜL, Utku BAKIREL, Abdullah KAYAR, Yücel MERAL, Mehmet Erman OR
İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul – TÜRKİYE

Gülbin ŞENNAZLI, Aydın GÜREL
İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul – TÜRKİYE

Emine AKDENİZLİ
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Bölümü, K.Mustafapaşa, İstanbul - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 19.08.2002

Özet: Bu çalışmada köpeklerde deneysel olarak safra kanalı ligatüre edilerek oluşturulan karaciğer sirozunda gelişen hepato-renal sendromun klinik belirtileri incelenerek tanı ve tedavi yöntemleri araştırıldı.

Safra kanalı ligatüre edilen (n = 14) ve kontrol grubundaki (n = 14) denekler tekrar ikişer gruba ayrılarak aldosteron reseptör antagonisti bir ilaç olan spironalaktan türevi (Aldoctan® tablet) günlük 1,5 mg/kg dozunda 5 hafta süreyle verildi. Karaciğer sirozunun 4-6. haftalarında geliştiği bildirilen dekompenzasyon devresinde gerekli kontrollerin yapılması ve kontrol grupları ile karşılaştırılması sonucu ilacın hepato-renal değişiklikler ve sistemik etkileri belirlendi. Çalışma sonunda 1. Gruptaki köpeklerde nekropsi yapılarak makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri belirlendi.

Yapılan laboratuvar muayeneleri sonucunda bütün köpeklerde serum AST, ALT, T. bilirubin, D. bilirubin, ALP ve GGT düzeylerinin operasyon sonrası istatistikî bakımdan anlamlı olarak arttığı, T. protein ve albümin değerlerinin ise azaldığı saptandı (P < 0,001-0,01). Serum aldosteron, sodyum ve potasyum düzeylerinin ise bütün gruplarda benzer olarak normal sınırlar içinde olduğu tespit edildi.

Yapılan idrar muayenesinde hepatik siroz oluşturulan deneklerin idrarında bilirubin ve urobilinojen düzeyleri kantitatif olarak saptanırken, yapılan değerlendirmelerde sistemik hemodinamiklerin ve kalp ritminin bütün gruplarda benzer olduğu saptandı. Bununla birlikte glomeruler filtrasyon kapasitesinin özellikle aldaktan kullanılmayan karaciğer sirozlu deneklerde azaldığı tespit edildi. Ultrasonografik muayenede hepato-kardiyak değerlendirmelerde önemli bir kardiyak değişikliğin meydana gelmediği gözlemlendi.

Çalışma sonunda, sirotik hayvanlarda kullanılan aldosteron reseptör antagonistlerinin erken dönemde glomerular filtrasyon oranının azalmasına engel olduğu ve bu nedenle ödem ve asitesin önlenmesinde kullanılabileceği saptandı.

Anahtar Sözcükler: Köpek, karaciğer, siroz, safra kanalı, hepatorenal sendrom, sistatin C, hemodinamik

Hepatorenal Syndrome and Efficiency of Aldosterone Receptor Blockade on Hepatorenal System and Systemic Hemodynamics in Dogs with Experimentally Induced Hepatic Cirrhosis

Abstract: In this study, the clinical signs of hepatorenal syndrome that occurs during hepatic cirrhosis were investigated and a variety of diagnosis and therapy methods were investigated in the experimentally ligated bile ducts of dogs.

The test group with ligated bile ducts (n = 14) and the sham operated control group (n = 14) were divided into 2 sub groups and administered a derivative of spironalactone (Aldoctan® tablet), an antagonist of the aldosterone receptor, at 1.5 mg/kg daily for 5 weeks. Hepatorenal changes and the systemic effects of the drug were determined by comparing the control and test groups during the decompensation period, which occurred at 4-6 weeks of hepatic cirrhosis. At the end of the study the macroscopic and microscopic changes in the livers of the dogs in Group 1 were determined.

It was determined that the serum levels of AST, ALT, T. bilirubin, D. bilirubin, ALP and GGT significantly increased (P < 0.001-0.01) whereas the serum levels of T. protein and albumin decreased in all the dogs. It was observed that in all groups the serum levels of aldosterone, sodium and potassium were within normal limits.

* Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje No: 1495/28082000).

Urine bilirubin and urobilinogen levels were quantitatively determined. Test results and examinations of the dogs showed that the systemic hemodynamics and heart rate were the same in all groups. In contrast, it was determined that the glomerular filtration rate was decreased especially in non-aldactonized cirrhotic dogs. In the ultrasonographic examination, hepatocardiac evaluation revealed that there were no significant cardiac changes.

At the end of the study, it was determined that aldosterone receptor antagonists prevent decreases in the glomerular filtration rate even in the early stages, and thus can be useful to prevent the edema and ascites in cirrhotic dogs.

Key Words: Dog, liver, cirrhosis, bile duct, hepatorenal syndrome, cystatin C, hemodynamic

Giriş

Karaciğer sirozu, çeşitli nedenlere bağlı olarak genellikle hepatitlerin son döneminde gelişen, sistemik hemodinamiklerde ve renal fonksiyonlarda belirgin değişikliklere yol açan paraneoplastik bir karaciğer hastalığıdır (1-5). Karaciğer sirozu sonucu gelişen hepatorenal sendrom, kardiyak çıkışta ve glomeruler filtrasyon oranında azalma, düşük idrar volümü ve sodyum retensiyonu ile karakterize olmasına karşılık, bu olayda etkili olan renal mekanizma tam olarak bilinmemektedir (1,3,6,7). Karaciğer sirozunda ödem ve asitesin oluşumunda etkili olan erken sodyum retensiyonu, hastalığın bu devresinde glomeruler filtrasyon oranının değişmemiş olmasından dolayı, henle kulpunda meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler neticesinde artan tubuler NaCl reabsorpsiyonu ile ilişkili görülmektedir (6). Plazma aldosteron düzeyindeki artışın, dekompenzasyonlu karaciğer sirozu bulunan hastalarda sodyum retensiyonunun gelişim mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceği de düşünülmektedir (6,7). Bu nedenle kompanse edilemeyen sirotik karaciğer yetersizliklerinde gelişen ödem ve asitesin tedavisinde aldosteron reseptör antagonistlerinin kullanımı gerekli görülmektedir (6,7).

İnsanlar üzerinde yapılan klinik gözlemlerde de, sarılık bulunan hastaların % 76'sının sistemik hipotansiyon sonucu gelişen renal yetmezliğe bağlı olarak öldüğü bildirilmekte (2), bu nedenle hepato-renal sendromun klinik belirtilerinin daha iyi araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (2-4,6). Bu amaçla yaptığımız bu çalışmada, bir yandan hepato-renal sendromun belirlenmesi için özellikle son zamanlarda glomeruler filtrasyon oranının değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanan serum cystatin C (8-14) düzeyinin saptanması ile renal fonksiyonlardaki ve kan basınçlarının ölçülmesi ile de sistemik hemodinamiklerdeki değişimler belirlenirken, diğer yandan da aldosteron reseptör antagonisti olan ilaçların deneysel olarak bilier siroz oluşturulan köpeklerdeki tedavi kriterleri araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini 2-5 yaşlı, 14-32 kg ağırlığındaki, klinik muayenesi yapılarak sağlıklı olduğu tespit edilmiş 28 adet sokak köpeği denek olarak oluşturdu. Daha sonra bunlar iki gruba ayrılarak sırasıyla şu işlemlere tabi tutuldular:

1. Gruplandırma:

1. Grup (Deney Grubu, n = 14): Deneklerde safra kanalının ligatüre edilmesiyle obstruktif tipte ikterusa bağlı olarak karaciğer sirozu şekillendirildi.

2. Grup (Kontrol Grubu, n = 14): Denekler benzer operasyon işlemine tabi tutuldu fakat safra kanalı ligatüre edilmeyerek kontrol grubu oluşturuldu.

Operasyonlardan bir hafta sonra tedavi gruplarının oluşturulması amacıyla, her iki grup kendi arasında tekrar ikişer gruba ayrılarak her grupta 7 deneğin bulunduğu 4 grup (Grup 1A, 1B, 2A ve 2B) şekillendirildi. Grupların oluşturulmasından sonra, A gruplarındaki deneklere kullanıma uygun bir aldosteron reseptör antagonisti ilaç olan spironolakton türevi (Aldoctan® tablet) günlük 1,5 mg/kg dozunda 5 hafta süre ile verilirken, B gruplarındaki deneklere bu ilaç verilmeyerek kendi aralarında kontrol grupları oluşturuldu.

2. Operasyon sonrası kontroller:

Çalışma sonunda deneklerden idrar örnekleri toplanarak multi-stik idrar test çubuğu ile muayenesi yapıldı. Glomeruler filtrasyon hızı çalışma sonunda deneklerden alınan kan örneğinde plazma Sistatin C konsantrasyonunun Dako Cystatin C PET kiti kullanılarak otomatik analizörde turbidimetrik yöntemle belirlendi (10-14). Çalışma sonunda kalp ritmi elektrokardiyografik olarak PETAŞ KardioPET 300 model bir EKG cihazı ile gözlemlendi ve aorta abdominalis, sol ventrikül, vena cava caudalis ve sağ ventrikül içindeki basınç değişiklikleri direkt metotla (invasif) Arteria ve Vena Femoralisin kataterizasyonu gerçekleştirilerek CGR OSX-11 model poliograf cihazı vasıtasıyla tekniğine uygun olarak saptandı ve böylece hemodinamik değişimleri ortaya çıkarıldı (15-

17). Hepato-kardiyak değişiklikler ise M-Mode ve 2D Ekokardiyografi tekniği kullanılarak kardiyoloji komitesinin belirlediği standartlar çerçevesinde Shimadzu ultrason cihazı ile belirlendi (18-21). Hematolojik muayenelerin yapılması için deney hayvanlarından 0 (preoperatif) ve 7, 14, 21, 28, 35 ile 42 günlerde, Vena cephalica antebrachium'undan ortalama 10 ml kan antikoagulant madde içeren tüplere alınarak plazma aldosteron düzeyleri Gama Counter cihazında radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle, plazma Glukoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, ALP, GGT, Kolesterol, Trigliserid, Total protein, Albumin ve HDL-Kolesterol düzeyleri ticari kitler kullanılarak Express Plus Ciba Corning Autoanalayzer cihazıyla spektrofotometrik olarak belirlendi. Na ve K düzeyleri ise elektrolit analiz cihazında saptandı.

3. Nekropsi:

Tüm kontroller tamamlandıktan sonra safra kanalı ligasyonu uygulanan ve patolojik değişikliklerin gelişmesi beklenen 1. Gruptaki köpeklerin tesadüf örnekleme ile seçilmiş olan sadece bir kısmına nekropsi uygulandı, 2. Gruptaki köpeklerin hiçbirine nekropsi yapılmadı. Böylece 1. Gruptaki deneklerde safra kanalı tıkanıklığı sonucu gelişen patolojik ve histopatolojik değişiklikler belirlendi ve elde edilen bulguların bu değerlerle karşılaştırılması yapıldı.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin ortalama değerleri, standart sapmaları ve grup içi karşılaştırmaları t testi ile hesaplandı (22).

Bulgular

Araştırmada klinik olarak, deneklerin operasyonu çok iyi tolare ettikleri, ancak safra kanalı ligasyonu sonrası ilk birkaç gün köpeklerin iştahsız oldukları, deri ve mukozalardaki ikterik değişikliklerin ise operasyon sonrası birinci günden itibaren artmaya başladığı gözlemlendi.

Yapılan laboratuvar muayeneleri sonucunda safra kanalı ligasyonu yapılan bütün köpeklerde serum AST, ALT, T. bilirubin, D. bilirubin, ALP ve GGT düzeylerinin operasyon sonrası artarak birinci haftada pik seviyeye ulaştığı ve bu artışın istatistiki bakımdan $P < 0,001$ ve $P < 0,01$ düzeylerinde anlamlı olduğu ve daha sonra bu değerlerin yavaş yavaş düşmeye başladıkları, T. protein ve albumin değerlerinin ise özellikle 3. haftadan sonra düştüğü ve bu değerlerin de istatistiki olarak $P < 0,001$ ile $P < 0,01$ düzeylerinde anlamlı olduğu tespit edildi. Serum aldosteron, sodyum ve potasyum düzeylerinin ise bütün gruplarda benzer olarak normal sınırlar içinde olduğu belirlendi (Tablo 1 a,b,c,d).

Tablo 1a: Safra kanalı ligasyonu uygulanan deneklerde kronik aldosteron tedavisinin plazma biyokimyasal değerler üzerine etkisi.

	Grup 1A (n=7)						
	0. Saat	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
Glukoz (mg/dl)	116,5 ± 18,5	112 ± 15,7	116,7 ± 24,7	106,7 ± 16,2	104,1 ± 14,4	111,2 ± 6,8	127 ± 35,3
Ure (mg/dl)	22,8 ± 13,1	23,1 ± 10,4	19 ± 11,8	23,8 ± 9,2	20,8 ± 17,5	16,8 ± 11,5	17 ± 13,5
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3
AST (U/l)	16,2 ± 3,9	197,2*** ± 124,0	172,2*** ± 63,2	145,4** ± 93,4	132,5* ± 58,0	87,7 ± 28,7	51,4 ± 17,7
ALT (U/l)	28,3 ± 18,6	479,2** ± 203,6	667,9*** ± 439,9	524,3** ± 272,4	386,9* ± 188,1	317,2 ± 175,5	188,8 ± 145,2
T. Bilirubin (mg/dl)	0,4 ± 0,1	5,5** ± 3	6,2*** ± 2,9	7,1*** ± 3,6	6,2*** ± 2,7	4,1* ± 1,2	3,0 ± 1,0
D. Bilirubin (mg/dl)	0,2 ± 0,2	3,9** ± 2,6	4,3** ± 2,2	5,8*** ± 3,0	4,4** ± 1,8	3,1* ± 1,0	2,2 ± 1,0
ALP (U/l)	88,5 ± 38,7	1082,4 ± 843,2	2133,1 ± 1645,6	2666,4 ± 2886,9	2145* ± 2018,5	1632,8 ± 976,5	1352,2 ± 1377,9
GGT (U/l)	7,2 ± 1,8	87,5* ± 64,9	135*** ± 72,0	143,5*** ± 54,2	132,4*** ± 57,3	110,5** ± 51,7	92,5* ± 57,8
Kolesterol (mg/dl)	169,4 ± 42,7	346,7 ± 165,9	356,2* ± 186,1	358,7* ± 171,1	316,8 ± 101,4	277,7 ± 77,2	247,1 ± 45,9
Trigliserit (mg/dl)	57,2 ± 16,1	59,2 ± 11,7	76* ± 17,8	73,8* ± 24,7	69,8 ± 16,8	68,1 ± 19,8	71,4 ± 17,3
T. Protein (g/dl)	7 ± 0,9	6,4 ± 0,8	6,4 ± 0,9	6,0 ± 0,6	5,7** ± 0,4	5,5** ± 0,3	5,1*** ± 0,5
Albumin (g/dl)	3,1 ± 0,4	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,4	2,8* ± 0,2	2,8* ± 0,1	2,5*** ± 0,2	2,3*** ± 0,2
HDL-Khol. (mg/dl)	126,5 ± 19,4	125,1 ± 58,9	97 ± 42,9	99,2 ± 48,6	103,1 ± 48,9	100,5 ± 36,6	91,2 ± 35,0
Aldosterone (pg/ml)	25,7 ± 25,5	23,1 ± 14,8	21,2 ± 10,4	18,9 ± 9,3	18,4 ± 9,5	15,9 ± 7,9	9,1 ± 6,1
Na (mmol/l)	145 ± 2,2	146,7 ± 1,8	145,5 ± 5,5	147,2 ± 5,5	147,2 ± 3,7	147 ± 4	144,5 ± 1
K (mmol/l)	4,6 ± 0,1	4,33 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,6	4,2 ± 0,1	4,7 ± 0,2

* P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

Tablo 1b. Safra kanalı ligasyonu uygulanan deneklerde plazma biyokimyasal değerleri.

	Grup 1B (n=7)						
	0. Saat	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
Glukoz (mg/dl)	116,2 ± 14,0	125,1 ± 20,7	101,7 ± 22,4	105 ± 22,8	146,1 ± 41,9	116,7 ± 20,3	108,5 ± 14,4
Ure (mg/dl)	28,4 ± 18,4	14,8 ± 7,4	24,5 ± 9,5	16,7 ± 5,9	19,1 ± 7,2	22 ± 6,6	26,1 ± 18,2
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,8	0,8 ± 0,2
AST (U/l)	19,5 ± 6,4	142*** ± 57,7	68,5 ± 39,7	66,2 ± 35,7	67 ± 60,8	57,5 ± 49,9	40,7 ± 38,7
ALT (U/l)	19,4 ± 4,3	598,9*** ± 285,3	359,9*** ± 124,0	330,6*** ± 198,7	129,8 ± 41,7	135,6 ± 80,6	66,5 ± 28,3
T. Bilirubin (mg/dl)	0,8 ± 0,4	7,1** ± 2,4	5,7* ± 3,8	5,2* ± 3,2	5,1 ± 3,9	4,6 ± 2,8	4,4 ± 3,1
D. Bilirubin (mg/dl)	0,1 ± 0,1	5,6** ± 2,3	4,5* ± 3,7	4,1 ± 2,9	3,9 ± 3,5	3,5 ± 2,6	3,5 ± 2,9
ALP (U/l)	101,4 ± 85,4	2325,1* ± 799,1	2832,4** ± 485,4	2748,1** ± 1976,1	2491,1* ± 2297,7	1728,1 ± 1671,5	1051 ± 1007,5
GGT (U/l)	8,4 ± 6,6	82,2* ± 28,2	107,8** ± 46,3	104,8** ± 49,7	78,1* ± 55,0	66,5 ± 55,1	69,2 ± 61,7
Kolesterol (mg/dl)	213,1 ± 45,4	459,5 ± 136,2	413,5 ± 215,2	369,5 ± 210,1	349,1 ± 215,9	321 ± 137,2	312,2 ± 179,7
Trigliserit (mg/dl)	49,2 ± 5,5	62 ± 12,0	86 ± 19,9	102,5 ± 36,7	65,8 ± 20,3	83,2 ± 23,8	63,5 ± 29,1
T. Protein (g/dl)	6,8 ± 0,7	6,2 ± 0,9	5,3* ± 1,4	6,1 ± 0,5	6,0 ± 0,8	6,2 ± 0,7	5,9 ± 1,2
Albumin (g/dl)	3,2 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,6* ± 0,3	2,6* ± 0,2	2,6* ± 0,3	2,8* ± 0,5	2,5** ± 0,3
HDL-Khol. (mg/dl)	145,5 ± 19,6	85* ± 36,9	71,5** ± 29,4	88,1* ± 36,5	91,2 ± 57,1	104,4 ± 44,4	88,1 ± 39,6
Aldosterone (pg/ml)	23,7 ± 2,9	24,2 ± 2,9	19,1 ± 17,7	18,0 ± 17,7	32,6 ± 18,7	27,1 ± 14,9	21,1 ± 18,3
Na (mmol/l)	145 ± 2,2	143,4 ± 5,3	144 ± 3,8	140,1 ± 6	146,1 ± 2,5	146,8 ± 4,1	144,4 ± 3,9
K (mmol/l)	4,6 ± 0,1	4,1** ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,4	4,0*** ± 0,1	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,2

* P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

Tablo 1c. Benzer operasyonlu kontrol grubu deneklerde kronik aldosteron tedavisinin plazma biyokimyasal değerler üzerine etkisi.

	Grup 2A (n=7)						
	0. Saat	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
Glukoz (mg/dl)	130,8 ± 15,9	111,8 ± 18,0	105,2* ± 12,9	112,1 ± 17,3	124,5 ± 15,4	116,1 ± 6,2	121,7 ± 22,0
Ure (mg/dl)	17 ± 4,3	21,7 ± 2,9	23 ± 12,3	15,7 ± 6,5	18,5 ± 9,6	13,2 ± 1,1	14,7 ± 7,1
Kreatinin (mg/dl)	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1
AST (U/l)	20,2 ± 6,4	21,2 ± 6,2	22,2 ± 3,9	20,5 ± 4,4	22 ± 5,3	19,4 ± 2,3	21,1 ± 31,1
ALT (U/l)	26,2 ± 19,1	18,0 ± 8,2	17,0 ± 5,4	25,7 ± 12,5	23,5 ± 8,2	20,8 ± 8,6	24,6 ± 10,7
T. Bilirubin (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1
D. Bilirubin (mg/dl)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,07	0,1 ± 0,1
ALP (U/l)	95,7 ± 44,8	121,8 ± 28,9	114,2 ± 17,8	138,1 ± 29,7	114,2 ± 32,9	106,2 ± 55,8	110,1 ± 47,0
GGT (U/l)	5,4 ± 2,6	7,4 ± 3,3	5,8 ± 1,2	5,5 ± 2,3	5,1 ± 1,0	7,4 ± 1,1	6,2 ± 1,7
Kolesterol (mg/dl)	195,1 ± 45,2	259,7 ± 49,3	226,2 ± 64,8	232,2 ± 19,4	248,1 ± 58,5	241,4 ± 60,8	243 ± 64,4
Trigliserit (mg/dl)	49 ± 10,6	81,2 ± 13,2	58,7 ± 21,7	69 ± 9,5	64,1 ± 16,6	54,1 ± 7,3	53,8 ± 18,0
T. Protein (g/dl)	6,4 ± 0,2	6,6 ± 0,4	5,9 ± 0,9	5,8 ± 0,6	5,8 ± 0,4	5,8 ± 0,4	5,2** ± 0,2
Albumin (g/dl)	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,5	3 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3 ± 0,2	2,9 ± 0,3
HDL-Khol. (mg/dl)	128,5 ± 21,4	138,1 ± 33,9	134,8 ± 28,6	139,8 ± 31,7	172,2** ± 22,1	149,5 ± 3,3	148,5 ± 17,3
Aldosterone (pg/ml)	26,0 ± 24,9	25,6 ± 9,3	25,4 ± 7,8	23,6 ± 14,8	37,0 ± 13,0	32,7 ± 18,8	16,9 ± 5,6
Na (mmol/l)	144,8 ± 2,4	147,4 ± 2,2	147,8 ± 2,2	142,1 ± 45,6	144,7 ± 3,6	144,7 ± 3,2	146,4 ± 2,4
K (mmol/l)	4,6 ± 0,1	4,5 ± 0,3	4,7 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,2	4,2* ± 0,2	4,6* ± 0,4

* P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

Tablo 1d. Benzer operasyonlu kontrol grubu deneklerde plazma biyokimyasal değerleri.

	Grup 2B (n=7)						
	0. Saat	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
Glukoz (mg/dl)	114,5 ± 48,9	103,4 ± 18,1	116,1 ± 14,5	115 ± 8,2	120,2 ± 14,8	115,5 ± 14,9	121,2 ± 19,6
Ure (mg/dl)	18,4 ± 9,4	15,7 ± 6,2	15,7 ± 3,6	20 ± 9	13 ± 4,04	11,7 ± 1,5	11,5 ± 3,5
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,4* ± 0,1	0,6 ± 0,1
AST (U/l)	17,4 ± 7,6	22,2 ± 5,8	23 ± 10,05	30,1 ± 27,03	23,7 ± 6,9	19,8 ± 1,9	18 ± 4,5
ALT (U/l)	25,4 ± 10,1	23,4 ± 8,3	35,4 ± 15,5	34,5 ± 23,2	25,1 ± 10,4	17,1 ± 4,7	21,7 ± 6,8
T. Bilirubin (mg/dl)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2
D. Bilirubin (mg/dl)	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,08	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,04 ± 0,03	0,1 ± 0,1
ALP (U/l)	92,2 ± 27,9	185,2 ± 191,2	207,2 ± 107,1	153,1 ± 38,3	114,5 ± 58,08	81 ± 29,6	77,4 ± 32,2
GGT (U/l)	6,4 ± 3,3	6,2 ± 1,6	7 ± 1,4	8 ± 1	21,1 ± 35,8	6,8 ± 1,3	7,2 ± 4,9
Kolesterol (mg/dl)	180,4 ± 53,8	265,7* ± 80,6	246,1 ± 51,3	218,4 ± 43,6	234,2 ± 53,5	219,5 ± 31,4	203,2 ± 39,4
Trigliserit (mg/dl)	55 ± 10,3	81,7* ± 10,1	67,1 ± 16,9	62 ± 26,7	75,1 ± 19,03	72,2 ± 15,3	74,7 ± 16,9
T. Protein (g/dl)	6,3 ± 1,4	6,6 ± 0,9	6,4 ± 1,02	6,06 ± 0,8	5,9 ± 0,5	6,1 ± 0,3	6,3 ± 0,7
Albumin (g/dl)	3,0 ± 0,6	3,01 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,04 ± 0,3	3,1 ± 0,5
HDL-Khol. (mg/dl)	118,2 ± 21,4	143,7 ± 37,3	144,8 ± 19,8	135,7 ± 11,04	160 ± 44,5	160 ± 44,5	145,4 ± 18,4
Aldosterone (pg/ml)	27,9 ± 13,4	35,8 ± 23,2	24,2 ± 9,3	41,8 ± 15,3	24,3 ± 19,4	26,5 ± 13,0	25,3 ± 13,5
Na (mmol/l)	145,1 ± 1,6	146,4 ± 2,1	148 ± 3	143,2 ± 1	146,5 ± 3,8	143,2 ± 1	147,7 ± 2
K (mmol/l)	4,7 ± 0,2	4,61 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,2*** ± 0,2	4,2** ± 0,4	4,3* ± 0,2

* P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

Çalışma sonunda deneklerden multi-stik idrar test çubuğu ile yapılan değerlendirmelerde, safra yollarının bağlandığı 1. Grup deneklerin idrarında bilirubin ve urobilinojen düzeyleri kantitatif olarak gözlemlendi (Tablo 2).

Çalışma sonunda kalp ritminde elektrokardiyografik olarak saptanan değişiklikler ile kataterizasyon yöntemiyle sol ventrikül, sağ ventrikül, aorta abdominalis ve vena cava caudalis içindeki hemodinamik değişimler belirlendi. Yapılan ölçümler sonucunda sistemik hemodinamiklerin ve kalp ritminin bütün gruplarda benzer olduğu görüldü. Bununla birlikte glomeruler filtrasyon kapasitesinin bütün gruplarda normal sınırlar içinde olmakla birlikte özellikle sirotik hayvanlarda azaldığı, bu azalışın ilaç kullanılmayan grupta daha belirgin olduğu saptandı (Tablo 3).

Hepato-kardiyak değişikliklerin saptanması için M-Mode ve 2D Ekokardiyografi tekniği kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, bu süre içinde safra kanalı ligasyonuna bağlı olarak önemli bir kardiyak değişikliğin meydana gelmediği gözlemlendi. Yapılan ekokardiyografik ölçümler sonucunda ise EF (ejeksiyon-kanın pompalanma gücü) ve FS (fraksiyonel kasılma) parametreleri yönünden 1. ve 2. Grupta yer alan köpeklerin tümünde herhangi bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo 4).

Çalışma sonunda yapılan nekropsi muayenesinde, 1. Grupta yer alan deneklerde, karaciğerin büyüdüğü, kenarlarının kütleştiği ve kıvamının sertleştiği gözlemlendi. Kesit yüzeylerinden kanla karışık yeşil renkte ve yoğun kıvamda safra maddesinin sızdığı, safra kesesinin aşırı dolgun ve gergin, kese içerisindeki safra maddesinin yoğunlaşmış ve tortulaşmış olduğu izlendi. Kan damarları ve safra kanalları genişlemiş olarak gözlemlendi.

Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda, karaciğerde 1. Grup'taki deneklerde yaygın paraneoplastik dejenerasyonuyla (bulanık şişkinlik) birlikte, hepatositler içerisinde, disse aralıklarında ve portal alanlarda (Kiernan aralığı) makrofajlar içerisinde veya serbest halde safra renkli maddeler yoğun olarak izlendi (Şekil 1). Duktus hepatikuslarda kanal duvarlarında fibröz bağ doku üremesi, lenfosit ve makrofajların infiltrasyonlarına bağlı olarak kalınlaşmalar, lümen epitellerinde metaplastik değişimlerle beraber yer yer dejenerasyona bağlı dökülmeler gözlemlendi. Ayrıca yoğun olarak portal alanlardan başlayarak paraneoplastik doku içine doğru yayılan bağ doku hücre üremelerinden oluşan bilier siroz (portal siroz) alanları izlendi (Şekil 2).

Tablo 2. Aldosteron reseptör antagonistlerinin deneysel olarak karaciğer sirozu oluşturulan ve kontrol grubu deneklerde operasyon sonrası 6. haftada idrar üzerine olan etkilerinin multi-stik idrar test çubuğu ile kantitatif olarak kontrolü.

	GRUP 1A (n = 7)							GRUP 1B (n = 7)							GRUP 2A (n = 7)							GRUP 2B (n = 7)						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
İdrar No	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Kan	-	2+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	2+	+	3+	3+	2+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	2+	3+	2+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ürobilin.	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Keton	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Protein	-	-	+	2+	-	+	-	-	-	+	2+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Nitrit	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	6	7	6	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	7	6	6
Dansite	25	10	10	25	30	10	30	20	10	15	25	30	20	30	30	25	30	10	25	20	20	30	30	25	30	10	25	20
Lökosit	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3. Aldosteron reseptör antagonistlerinin deneysel olarak karaciğer sirozu oluşturulan ve kontrol grubu deneklerde operasyon sonrası 6. haftada kan basıncı (mm/Hg), kalp ritmi (ats/dk) ve glomerular filtrasyon oranı (Plazma Sistatin C mg/l) üzerine etkileri.

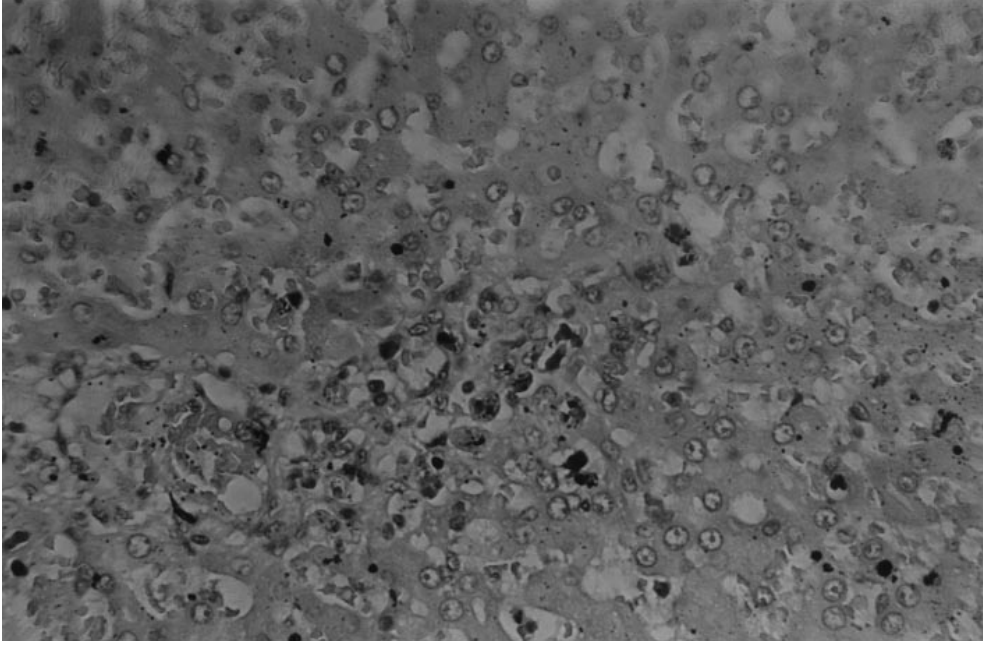
	Grup 1A (n = 7)	Grup 1B (n = 7)	Grup 2A (n = 7)	Grup 2B (n = 7)
LVS	113,28 ± 3,3	112,42 ± 3,7	115,85 ± 3,8	114 ± 2,2
LVD	85,8 ± 3,6	84,2 ± 2,9	87,28 ± 2,4	86 ± 2,5
RVS	45,57 ± 9,8	49 ± 3,7	53,86 ± 14,3	53 ± 2,6
RVD	38,29 ± 3,2	39,85 ± 1,1	46 ± 4,6	36 ± 3,4
AoS	118,28 ± 5,2	121,14 ± 2,4	130,86 ± 3,4	127 ± 2,2
AoD	100,43 ± 4,5	102,71 ± 5,3	105,29 ± 3,1	103 ± 2,4
HR	107,14 ± 17	107,71 ± 13	99,29 ± 5,8	103,71 ± 9,1
Sistatin C	1,84 ± 1,3	2,54 ± 1,6	1,44 ± 0,6	1,35 ± 0,2

LVS: Sol ventrikül sistolik basıncı, LVD: Sol ventrikül diastolik basıncı, RVS: Sağ ventrikül sistolik basıncı, RVD: Sağ ventrikül diastolik basıncı, AoS: Aort sistolik basıncı, AoD: Aort diastolik basıncı, HR: Kalp ritmi.

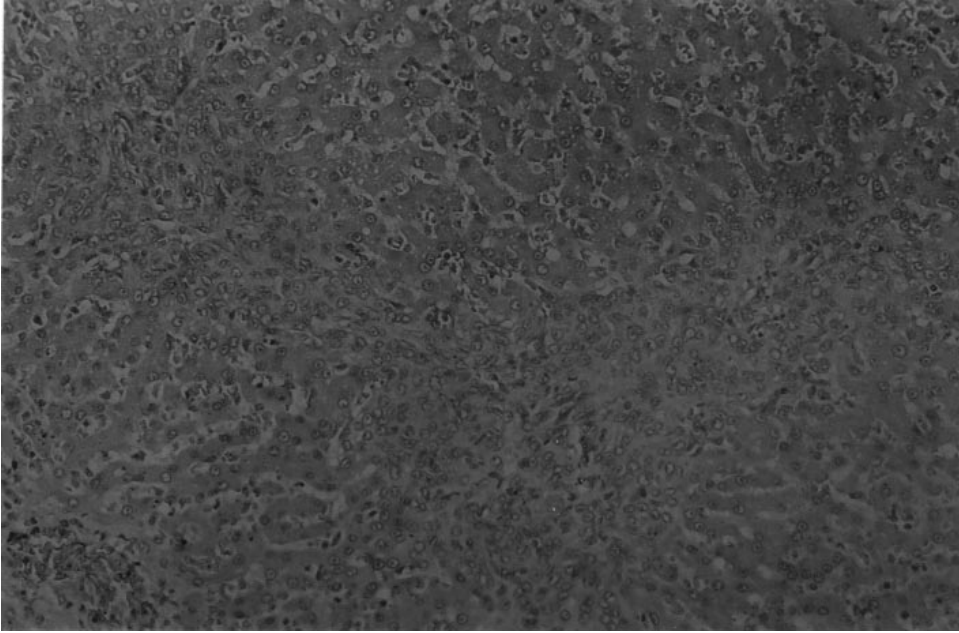
Tablo 4. Aldosteron reseptör antagonistlerinin deneysel olarak karaciğer sirozu oluşturulan ve kontrol grubu deneklere operasyon sonrası 6. haftada EF: Ejeksiyon (kanın pompalanma) gücü, FS: Fraksiyonel kasılma üzerine olan ekokardiyografik etkileri.

	GRUP 1 (n = 14)		GRUP 2 (n = 14)	
	A (n = 7)	B (n = 7)	A (n = 7)	B (n = 7)
EF	→ 7	→ 7	→ 7	→
FS	→ 7	→ 7	→ 7	→

↓: Ekokardiyografik parametrelerde azalma görülen köpek sayısı, ↑ : Ekokardiyografik parametrelerde artma görülen köpek sayısı → : ekokardiyografik parametrelerde değişiklik olmayan köpek sayısı.



Şekil 1. Portal alanda makrofajlar içerisinde veya serbest halde safra renkli maddeler. H.E. x 400.



Şekil 2. Paraşim doku içerisinde yayılan bağ doku hücre üremelerinin oluşturduğu sirotik alan. H.E. x 200.

Tartışma

Safra kanalı ligasyonundan sonra deneklerin operasyonu çok iyi tolere ettikleri ve operasyon sonrası gelişen fizyolojik yanıtı bağı olarak araştırmacıların bildirdiğine benzer şekilde kısmi iştahsızlık ve halsizlik gibi belirtilerin şekillendiği gözlemlendi (23).

Araştırmacılar (24,25), köpeklerde karaciğer sirozu ve safra kanalı tıkanıklıkları sonucu kan serum parametrelerinden karaciğer dokusu, safra yolları ve safra pigmentine spesifik enzim düzeylerinde değişikliklerin meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle hepatik paraşimdeki hücre hasarı serum ALT ve AST

düzeylerindeki artış ile belirlenirken, ALP ve GGT aktivitesindeki yüksek artış bilier sistemdeki fonksiyon bozukluğunu, bilirubin düzeyindeki artış ise safra pigmentini yansıtmaktadır (23,25,26). Bu çalışmada da benzer olarak, safra kanalı ligasyonu sonrasında karaciğerdeki doku hasarına bağlı olarak serum ALT ve AST düzeylerinin ($P < 0,001$), safranın akışının engellenmesine bağlı olarak da serum T. bilirubin ve D. bilirubin düzeylerinin ($P < 0,01$) ve safra kanalı yangıları ile ilişkili olarak serum ALP ve GGT düzeylerinin ($P < 0,01$) istatistiksel bakımdan önemli derecede arttığı ve bu değerlerin pik seviyeye ulaştıktan sonra yavaş yavaş azaldığı belirlendi. Serum enzim düzeylerinde gözlenen bu düşüşün Mwanza ve ark.'nın (23) da bildirdiği gibi, karaciğer hasarının ilerlemesi ve ileri dönemde önemli derecede azalan portal sinusoidal kan akımına bağlı olarak bölgede fonksiyonel karaciğer hücrelerinin azalmasından kaynaklandığı görülmektedir. Ayrıca araştırmacıların bildirdiğine benzer şekilde (5,27), safra yolu tıkanıklığı bulunan deneklerde kanda aşırı derecede birikerek idrarla atılan safra pigmentlerinin multi-stik muayeneleri ile idrarda kolayca tespit edilebildiği gözlemlendi. Çalışmada safra kanalı tıkanıklığı sonucu gelişen hepatik yetmezlik ve plazma protein sentezindeki aksamayla birlikte idrar yoluyla kayıpların artmasına bağlı olarak serum Total protein ve albumin düzeylerinin azaldığı, bilier obstrüksiyonla birlikte kolesterol üretiminin stimüle edilmesi sonucunda da serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığı ve HDL-kolesterol düzeyinin ise azaldığı saptandı ve bu değişikliklerin literatür verileri ile uyum içinde olduğu belirlendi (27). Serum üre ve kreatinin düzeyinin ise Mwanza ve ark.'nın (23) bildirdiğinden farklı olarak normal sınırlar içinde olduğu saptandı, bunun da kontrol süresinin daha kısa olması sebebiyle renal fonksiyonun henüz değişmemesinden kaynaklandığı düşünüldü. Serum aldosteron, sodyum ve potasyum düzeylerinin de Jonassen ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmadakine benzer olarak normal sınırlar içinde olduğu tespit edildi.

Bireysel değişiklikler olmasına rağmen, sirotik deneklerde kalbin gerek yapısal ve gerekse sistolik fonksiyonel performansını niteleyen ekokardiyografik parametrelerde (19) önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Kalp ritmi ve sistemik hemodinamiklerde gruplar arasında farklılık görülmemesi Jonassen ve ark.'nın (6) bildirdiğine benzerlik gösterirken farklı olarak, sirotik hayvanlarda glomeruler filtrasyon oranının azalmasının

kullandığımız test metodunun erken dönemde meydana gelen değişimlerin yakalanmasında daha duyarlı olmasından (10-13) kaynaklandığı düşünüldü. Çeşitli araştırmacılar da (8,9,11-13), böbrek hastalıklarının değerlendirilmesinde büyük öneme sahip olan glomeruler filtrasyon oranının belirlenmesinde kullanılmakta olan üre, kreatinin değerleri, kreatinin klerensi gibi yöntemlerin erken safhadaki değişikliklerin yakalanmasında başarısız olduklarını, diğer klasik yöntemlerin de zahmetli ve komplike olduğunu, bunların yerine son zamanlarda sistein proteinlerinin bir inhibitörü olan sistatin C'nin serum düzeyinin belirlenmesinin glomeruler filtrasyon kapasitesindeki erken safhadaki değişimlerin değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Hiperaldosteronizm karaciğer sirozlu hastalardaki sodyum tutulmasının en önemli mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (3,6,7). Karaciğer sirozlu hayvanlarda aldosteron reseptör antagonistlerinin uzun süre kullanılması ise henle kulpunun yukarı çıkan kolunda artan NaCl reabsorpsiyonunu kısmen inhibe ederek sodyum tutulmasını engellemektedir (6,7). Bu nedenle kronik dönemdeki karaciğer sirozlarında ödem ve asitesin engellenmesinde spironolaktonların kullanılması önerilmektedir (6,7). Bununla birlikte, nefrotik sendromlu hastalardaki sodyum retensiyonunun mekanizması karmaşık olup tam olarak bilinmemektedir (3,6,7). Bazı araştırmacılar karaciğer sirozlu - nefrotik sendromlu hastalarda plazma aldosteron düzeyinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir (6,7). Yapılan bu çalışmada kullanılan aldosteron reseptör antagonistinin araştırmacıların (6,7) bildirdiğine benzer şekilde, plazma aldosteron düzeyini değiştirmedeği, bununla birlikte erken dönemdeki glomeruler filtrasyon oranındaki azalmanın önüne geçerek asitesin engellenmesinde kullanılabileceği gözlemlendi.

Çalışma sonunda, deneysel olarak karaciğer sirozu oluşturulan köpeklerde, erken dönemde sistemik hemodinamiklerde bir farklılık olmamasına, serum üre ve kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde bulunmasına karşılık, glomerular filtrasyon oranında erken dönemde meydana gelen değişimlerin plazma sistatin C konsantrasyonunun ölçülmesi ile tespit edilebileceği ve hepato-renal sendromun belirlenebileceği, ayrıca aldosteron reseptör antagonisti ilaçların ödem ve asitesin engellenmesinde başarı ile kullanılabileceği kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Alvestrand, A., Bergstrom, J.: Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. *Lancet*. 1984; 28: 195-196.
2. Jacob, G., Zuk, R., Blendis, L.M., Eitan, A., Bomzon, A.: Experimental study in bile duct-ligated rats of vasopressin and preoperative volume loading to prevent hypotensive crises. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 483-487.
3. Levy, M., Wexler, M.J., Fechner, C.: Renal perfusion in dogs with experimental hepatic cirrhosis: role of prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 1983; 245: F521-F529.
4. Parks, R.W., Diamond, T.: Correspondence: Experimental study in bile duct-ligated rats of vasopressin and preoperative volume loading to prevent hypotensive crises. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 1480-1481.
5. Turgut, K., Ok, M.: Veteriner Gastroenteroloji. Bahçivanlar Basım San A.Ş., Konya, 1997; 208-260/423-444.
6. Jonassen, T.E.N., Peterson, J.S., Sorensen, A.M., Andreasen, F., Christensen, S.: Aldosterone receptor blockade inhibits increased furosemide-sensitive sodium reabsorption in rats with liver cirrhosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998; 287: 931-936.
7. Kim, K.E. Spironolactone. In: Cardiovascular Drug Therapy ed. Messerli, F.H., WB Saunders Company, Philadelphia, 1990; Chapter 29, pp. 382-387.
8. Almy, F.S., Christopher, M.M., King, D.P., Brown, S.A.: Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002; 16: 45-51.
9. Braun, J.P., Perxachs, A., Pechereau, D., De La Farge, F.: Plasma cystatin C in the Dog: Reference Values and Variations with Renal failure. *Comp. Clin. Pathol.* 2002; 16: 41-45.
10. Demirtaş, S., Bozbaş, A., Akbay, A., Yavuz, Y., Karaca, L.: Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 311: 81-89.
11. Finney, H., Newman, D.J., Thakkar, H., Fell, J.M.E., Price, C.P.: Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch. Dis. Child.* 2000; 82: 71-75.
12. Risch, L., Blumberg, A., Huber, A.: Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1991-1996.
13. Stickle, D., Colee, B., Hock, K., Hruska, K.A., Scott, M.G.: Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin. Chem.* 1998; 44: 1334-1338.
14. Yıldız, N.: Sistatin C glomeruler filtrasyon hızı ölçümünde kreatinine göre daha iyi bir parametre olabilir mi? Yan Dal Uzmanlık Tezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, 2000, İstanbul.
15. Bakirel, U., Gönül, R., Kaymaz, A.A., Bilal, T., Tan, H.: Determination of intracardiac blood pressures and cardiac functions in dogs. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 1999; 23: 697-703.
16. Gönül, R., Kaymaz, A.A.: Estimation of electrocardiographic values in healthy Karabash dogs. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 2002; 26: 511-515.
17. Gönül, R., Or, E., Dodurka, H.T.: Electrocardiographically determination of cardiac enlargements in dogs. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2002; 26: 871-877.
18. Lombard, C.W.: Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *Am. J. Vet. Res.*, 1984; 41: 2015-2018.
19. Nyland, T.M., Mattoon, J.S.: Veterinary Diagnostic Ultrasound. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1995; pp. 198-255.
20. Sahn, D.J., DeMaria, A., Kisslo, J., Weyman, A.: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurement. *Circulation*, 1978; 58: 1073-1078.
21. Weiss, J.L.: Two-Dimensional Echocardiography. Evaluation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. Chap. 8, Churchill Livingstone, London, 1980; 93-107.
22. Evrim, M., Güneş, H.: Biyometri Ders Notları. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Yay. 1994; 31: 13-24.
23. Mwanza, T., Miyamoto, T., Okumura, M., Kadosawa, T., Fujinaga, T.: Ultrasonographic evaluation of portal vein hemodynamics in experimentally bile duct ligated dogs. *Jpn. J. Vet. Res.*, 1998; 45: 199-206.
24. Boothe, D.M., Jenkins, W.L., Green, R.A., Corrier, D.E., Cullen, J.M., Boothe, H.W., Weise, D.: Dimethylnitrosamine-induced hepatotoxicosis in dogs as a model of progressive canine hepatic disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1992; 53: 411-420.
25. Center, S.A., Slater, M.R., Manwarren, T., Prymak, K.: Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and g-glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease: 270 cases (1980-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992; 201: 1258-1264.
26. Rutgers, H.C., Stradley, R.P., Johnson, S.E.: Serum bile acid analysis in dogs with experimentally induced cholestatic jaundice. *Am. J. Vet. Res.*, 1988; 49: 317-320.
27. Turgut, K.: Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçivanlar Basım-Sanayi, Konya. 2000, Bölüm 6, 153-211.