

17

Ruminantlarda Karaciğer Hastalıkları

KARACİĞERİN PARANŞİMAL HASTALIKLARI,426

Buzağılarda Karaciğer Apseleri,426

Sığır Karaciğer Apse Sendromu,426

Mikotik Hepatik Apse,428

Hepatatik Lipidozis,429

Yağlı Karaciğer Sendromu,429

Ketozis,431

Gebelik Toksemisi,433

Diffuz Karaciğer Nekrozu,433

Pyrrolizidine Alkaloid Toksikasyonu,434

Aflatoksikozis,436

Enfeksiyöz Nekrotik Hepatit,436

Basiller Hemoglobiniüri,437

Hepatik Tümörler,438

HEPATOİLİAR HASTALIKALAR,438

Biliar Hastalıklar,438

Fasciolazis,439

Kist Hidatik,442

KARACİĞERİN VASKÜLER HASTALIĞI,442

Portosistemik Şant,442

Karaciğer, anatomik ve fonksiyonel olarak gastrointestinal kanal ve dolaşım sistemi arasında yer alan, sindirim sisteminin önemli bir organıdır. Karaciğer yapısal olarak hepatositler, safra kanal sistemi, venöz ve arteriyel damar sistemi tarafından oluşturulur.

Karaciğer, değişik fonksiyonlara sahip kompleks bir organdır. Karaciğerin metabolik, salgılama, depolama, sentezleme ve detoksifikasyon gibi pekçok fizyolojik görevi vardır. Karaciğer, plazma proteinlerinin sentezinde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında, endojen ve eksojen toksinlerin detoksifikasyonunda, bilirubin metabolizmasında, safra asitleri ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde, glikoz ve vitaminlerin depo edilmesinde merkezi bir göreve sahiptir.

Karaciğer, çok büyük fonksiyonel kapasiteye sahiptir ve fonksiyonunun % 60 veya daha fazlasını kaybettikten sonra, hepatik yetmezliğin klinik semptomları ortaya çıkar. Sığırların karaciğer yetmezliklerinde, karbonhidrat depolanması ve metabolize edilmesi, glikoneogenezis, albumin ve fibrinojen üretimi, globulinlerin transportu, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi (Faktör VIII hariç), safra asitlerinin yapımı ve atılımı, vitaminlerin depolanması ve aktivasyonu, bazı iz elementlerin depolanması ve atılımı, yağ asitlerinin oksidasyonu, trigliseridlerin sentezi ve atılımı gibi fonksiyonlarda bozukluklar şekillenir. Kupfer hücreleri

ve hepatositlerin miks fonksiyonlu oksidaz sistemi, bazı maddelerin (endotoksin ve belirli ilaçlar) detoksifikasyonlarında önemli görev yaparlar. Bununla birlikte, renin, amonyak, sterooid hormonlar, aromatik aminoasitler ve globulinler gibi endojen ürünlerin katabolizması ve inaktivasyonunda da bu hücrelerin önemli fonksiyonu vardır.

Karaciğer hastalıkları paranşimal, hepatobiliar ve vasküler bozukluklar olarak üç grup altında toplanır.

Paranşimal bozukluklar, viral, bakteriyel, mikotik, ilaç ve diğer toksik maddelere bağlı gelişir.

Hepatobiliar hastalıkları, ekstrahepatik obstrüksiyonlar ve kolangitisler oluşturur. Ekstrahepatik obstrüksiyonların en yaygın nedeni safra taşlarıdır. Pankreatitis gibi bazı proksimal intestinal bozukluklar da ekstrahepatik obstrüksiyonlara neden olur. Kolangitisler, genellikle biliar sistemin duedenumdan kaynaklanan enfeksiyöz hastalıklarında gelişir.

Vasküler karaciğer hastalıklarını, kalp yetmezliği nedeniyle gelişen ve generalize hepatomegaliyle seyreden karaciğerin kronik pasif konjesyonu, hepatik veya portal ven trombozu, pyelonefritis ve nadir olarak görülen arteriovenöz fistüller oluşturur. Çoğunlukla genç hayvanlarda görülen konjenital bir bozukluk olan portosistemik şant da karaciğerin vasküler bozuklukları içinde yer alır.

Karaciğer hastalıklarının semptomları spesifik değildir. Bazı vakalarda ortaya çıkan semptomlar tam olarak karaciğer bozukluğunu yansıtmaz. Bu nedenle, karaciğer hastalıklarının teşhisi klinik semptomlara bakılarak yapılamaz. Teşhis için, biyokimyasal testlere ve karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik değerlendirilmesine gereksinim vardır.

Sığırların karaciğer yetmezliğinde klinik bulgular, birkaç yönden diğer türlerden farklılık gösterir. Klinik ikterus, safra yollarında tam obstrüksiyon olmadıkça, hepatik yetmezlikte nadir gözlenir. Sığırlarda ikterik indeks, serum safra pigment seviyesinden ziyade, karoten seviyesi ile paralellik gösterir. Bunun yanında, sığırların fokal hepatik hastalıklarında önemli klinik semptomlar ortaya çıkmaz. Bu yüzden, fokal hastalıklar hepatik enzim seviyesinin belirlenmesi ile teşhis edilebilir. Enzim aktivite-lerinin yüksekliği ile hepatik yetmezliğin derecesi arasında korelasyon yoktur.

Karaciğer Yetmezliğinin Klinik Semptomları

Karaciğer yetmezliğine ilişkin klinik semptomlar ortaya çıktığında, karaciğer bozukluğunun oldukça ileri safhada olduğu düşünülmelidir.

İkterus. Bilirubin, plazma veya dokularda birikmesidir. Bilirubin, eritrositlerin retiküloendotelial hücreleri tarafından uzaklaştırılması sırasında, hemoglobinin parçalanması sonucu ortaya çıkar. Bilirubin plazmada konjuge olmayan (indirekt) formda albumine bağlıdır. Hepatositler, konjuge olmayan bilirubini glukronik asitle birleştirerek bilirubin diglukuronid haline dönüştürürler (konjuge veya direkt bilirubin). Bilirubin üretimi, karaciğerin bilirubin sekresyon kapasitesini aştığında, plazma bilirubin konsantrasyonu artar (hiperbilirubinemi). Konjuge olmayan bilirubinin aşırı üretimi akut hemolitik anemide gözlenir ve ikterusa neden olur. Plazma konjuge bilirubinin konsantrasyonundaki artış, safra yolları obstrüksiyonunda da şekillenir. Bilirubin konsantrasyonu 7-8 mg/dl'ye ulaştığında, dokulardaki sarılık kolaylıkla belirlenebilir.

Hayvanlarda ikterusun belirlenebileceği doku, pigmentsiz olan skleradır. Mukoz membranların normal kırmızı rengi, hafif ikterusun belirlenmesini zorlaştırır. Plazmanın rengi (ikterik indeks), ikterusun değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Normal kedi, köpek ve koyun plazması sarı renkte değildir. Bu türlerde sarı plazma, hiperbilirubinemi olduğunu gösterir. Sığırlarda önemli miktarda karoten plazmada taşınır. Böylece, ikterik indeks günlük karoten alınımla değişir. Bu yüzden, sığırlarda ikterik indeks çok az kullanılır. Normal atlarda plazma bilirubin konsantrasyonu, diğer türlerden yüksek olduğundan, normal at plazması yüksek ikterik indekse sahiptir.

Karaciğer hastalıklarına bağlı olarak şekillenen ikterus, türler arasında büyük farklılık gösterir. Koyun ve sığırların

karaciğer yetmezliği, ölüme yol açacak kadar şiddetli seyreliyor olsa bile, plazma bilirubin konsantrasyonunda önemli derecede artış şekillenmesine rağmen, yeterli düzeyde klinik ikterus oluşturmaz. Bu durum, ya karaciğerin belirgin bir bilirubin rezerve kapasitesinin olmasıyla, ya da ekstrahepatik bilirubin sekresyon mekanizmasının adaptasyonu ile açıklanabilir. Ruminantlarda klinik ikterus, bilirubinin çok miktarda açığa çıktığı hemolitik anemi durumlarında, örneğin, anaplazmozis (sığır) ve bakiir zehirlenmesinde (koyun) gözlenir.

Hepatik Ensefalopati. Karaciğer yetmezliğiyle birlikte oluşan serebral fonksiyon bozuklukları, hepatik ensefalopati olarak isimlendirilir. Sinirsel semptomların şiddeti, aralıklı şekillenen davranış değişikliklerinden, durgunluk, anormal davranışlara ve komaya (karaciğer koması) kadar değişir.

Bazı vakalarda, akut intestinal obstrüksiyonda gözlenen semptomlara, benzer semptomlar gözlenir. Bu gibi durumlarda, klinik tablonun bir kısmı karaciğerden kaynaklanan abdominal ağrı nedeniyle ortaya çıkar.

Hepatik ensefalopati; (1) gastrointestinal derivate nörotoksinler, (2) plazma amino asit dengesizliği sonucu oluşan yanlış nörotransmitterler (octapamine, feniletanolamin), (3) beyin gama-aminobutirik asit (GABA) aktivitesinin yükselmesi, (4) kan-beyin bariyer geçirgenliğinin artması ve (5) sentral sinir sisteminin enerji metabolizmasının bozulması sonucu meydana gelir. Amonyak, amino asit derivasyonları, amin ve pirojenler hepatik ensefalopatiye neden olan en büyük nörotoksinlerdir. Amonyak, sentral sinir sistemi için en toksik maddedir. Amonyum tuzlarının toksik dozları intravenöz yolla verildiğinde, hepatik ensefalopatinin pek çok nörolojik semptomları gözlenebilir. Diğer yandan, hepatik ensefalopatinin oluşumunda merkezi sinir sistemi, kısa zincirli yağ asitleri ve fenollerin etkili olduğu ortaya konmuştur.

Son yıllarda ileri sürülen popüler bir teori de; hepatik ensefalopatinin beyin gama-aminobutirik asit aktivitesinin artması sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir. GABA postsinaptik receptörlere bağlanarak merkezi sinir sistemini uyarak ensefalopatiye neden olur.

Sığırlarda hepatik ensefalopati sendromu aniden başlar ve bu semptomlar, kronik sirozun son döneminde ortaya çıkar. Durgunluk, anoreksi, yerinde duramama, amaçsız yürüme, dönme, böğürme, ataksi, uzanıp yatma, dilin dışarı sarkması, ağızda bol salivasyon, kas titremeleri ve ıknama en belirgin semptomlardır. Hepatik ensefalopati, köpeklerde gözlenen karaciğer hastalıklarının en belirgin klinik özelliklerinden biridir. Nörolojik semptomlar kısa sürelidir ve karaciğer bozukluğunun ortaya çıkmasından birkaç ay önce gözlenebilir. Amarozis ile birlikte gözlenen

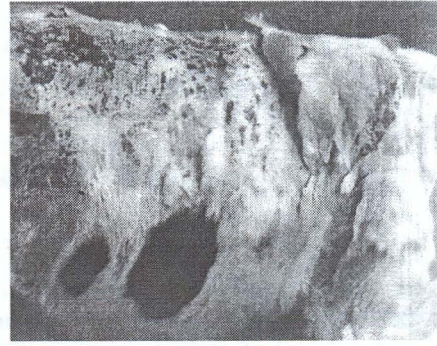
durgunluk, başın sürekli döndürülmesi veya aşağıya düşürülmesi, arada sırada baygınlık geçirme, en karakteristik semptomlardır.

Hepatik ensefalopatinin, beyinin primer yangısal dejeneratif veya neoplastik hastalıklarından klinik ayrımı, karaciğer hastalığının belirlenmesiyle olur. Akut hepatitisi atlarda, nörolojik semptomlar gözleendiğinde, klinik ikterus mutlaka mevcuttur. Köpek ve sığırlarda belirgin klinik ikterus tüm hepatik ensefalopatilerde gözlenmez. Bu nedenle, teşhis için karaciğer fonksiyon testleri veya karaciğer biyopsisi gereklidir. Bununla beraber, üre siklus enzimlerinin yetersizliği nedeniyle primer hiperamonyakemi vakalarında, standart karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir.

Normal hepatik detoksifikasyon mekanizmalarının yetersizliği sonucu meydana gelen aşırı miktarda amino asitlerin birikimi, amonyakemi, asetilkolin ve karaciğer parankiminin toksik yıkımlanma ürünlerinin salınımı gibi pek çok faktör, hepatik ensefalopatinin nedeni olarak ileri sürülmüştür. Şiddetli akut karaciğer harabiyetinin primer etkilerinden birisi, kan şekerinde ani düşmedir. Bununla birlikte hiperestezi, konvülsiyonlar ve son dönemde komayı içeren sinirsel semptomlar görülür. Kalıcı hipoglisemi nedeniyle, beyinde yapısal değişiklikler oluşabilir (hipoglisemik ensefalopati). Bununla beraber, hipoglisemi her zaman akut hepatitlerde oluşmaz.

Fotosensitizasyon. Fotosensitizasyon terimi, güneş ışınlarına karşı duyarlılığı tanımlamak için kullanılır. Fotosensitiv hayvanlar, güneş ışığına maruz kaldıklarında, fotosensitizasyonun klinik semptomları ortaya çıkar. Fotosensitizasyon pigmentsiz derinin yangı ve nekrozu ile karakterizedir. Güneş yanıkları, korunmayan pigmentsiz derinin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Fotosensitizasyon oluşturan maddelerin çoğu, filoeritrin içerirler. Filoeritrin, sindirim kanalında yıkımlanan klorofilin parçalanma ürünüdür ve safra ile atılır. Karaciğer yetmezliği durumunda, filoeritrin genel dolaşıma karışarak deride birikir. Burada biriken filoeritrin deriyi güneş ışığına hassas hale getirir. Deri lezyonların şiddeti ve yaygınlığı, derideki filoeritrin birikimine, güneş ışınlarının şiddetine ve güneşte kalma süresine bağlıdır.

Sığırlarda ise yüz, sırt bölgesi ve memeler fotosensitizasyona karşı en duyarlı bölgelerdir (Resim 17-1). Kulaklar, göz kapakları, yüz, dudaklar ve korona bölgesi, koyunların en hassas bölgeleridir. Fotosensitizasyonun ilk klinik bulguları, belirgin huzursuzluk, baş sallama veya etkilenen bölgeleri çeşitli objelere sürmedir. Eritem ve ödem, fotosensitizasyonun ilk deri semptomlarıdır. Koyunlarda dudak, kulak ve yüzün şişkinliği, *Big Head* veya *Fasiyal Ekzema* olarak isimlendirilir. Ödemi takiben serum, yaralı deri bölgesinden sızabilir.



Resim 17-1. Sığırdaki fotosensitizasyona bağlı deri lezyonları.

Asites. Karaciğer hastalıklarında asitesin şekillenmesi, kronik bir yangıyı gösterir ve çoğunlukla siroz sonucu ortaya çıkar. Asitesin oluşumunda, türlere göre önemli farklılıklar vardır. Kedi ve köpeklerde ileri siroz olgularında, asites yaygın bir semptom olurken, bu durum atlarda hemen hemen hiç görülmez. Belirgin asites, sirozlu sığırlarda ender olarak şekillenir. Asites, hepatomegaliye neden olan karaciğer apselli sığırlarda gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği sonucu, aminoasit ve protein (albumin) sentezi yeterli düzeyde yapılamaz ve bunun sonucu plazma protein konsantrasyonu düşer. Böylece plazma ozmotik basıncı azalır ve plazma damar dışına çıkarak ödeme yol açar. Ayrıca, antidiüretik hormonun (ADH) karaciğer tarafından inaktive edilememesi de asites oluşumuna yol açar.

Diyaire ve Konstipasyon. Safra tuzları; hepatitis, hepatik fibrozis ve biliar sistemin obstrüksiyonu veya stazisinde sindirim kanalına geçemez ve bunun sonucunda laksatif ve dezenfektan özellikliğini gösteremez. Diğer yandan, hepatitis sonucu anoreksi, bazı türlerde kusma, diyaire ile devam eden konstipasyona yol açan sindirim sistemi bozuklukları meydana gelir. Dışkı açık renktedir ve dışkı yağlıdır (diyetle önemli miktarda yağ bulunması halinde).

Hemorajik Diyatez. Karaciğerin şiddetli diffuz hastalıklarında, protrombin sentezinde yetersizlik gelişir. Bunun sonucu, kanın pıhtılaşma süresi uzar. Bu durum protrombin kompleksindeki anormalliğin yanı sıra, fibrinojen ve tromboplastin eksikliğinde de oluşur. Protrombin ve protrombin kompleksindeki diğer faktörler, Vit. K'nın mevcudiyetine bağlıdır. Safra tuzlarının intestinal sistemde olmayışı, yağda eriyen vitaminlerin dolaşımıyla Vit. K'nın emilimini engeller. Bunun sonucu, pıhtılaşmada aksaklık meydana gelir.

Abdominal Ağrı. Karaciğer hastalıklarında ağrı, başlıca karaciğerin büyümesine bağlı karaciğer kapsülünün basınç altında kalması veya kapsülün lezyonları sonucu ortaya çıkar.

KARACİĞERİN PARANŞİMAL HASTALIKLARI

Buzağılarda Karaciğer Apseleri

Buzağılarda karaciğer apselerine, urahus ve umbikal ven yoluyla gelen enfeksiyöz etkenler neden olur. Karaciğer apselerinin etiolojisinde rol oynayan etkenler *Actinomyces pyogenes* ve *E.coli*'dir. Hasta hayvanlarda ateş ve eklemelerde ağrı gözlenir. Hayvanda büyüme geriliği dikkati çeker. Buzağılarda yeterli düzeyde maternal antikor alınmaması hastalığa karşı predispoze kılar.

Semptomlar. Hayvanda ateş, eklemelerde ağrı ve büyüme geriliği gözlenir. Genişlemiş urahus ve büyümüş umbikal ven, kranial ventral abdomenin derin palpasyonu ile palpe edilebilir. Abdomenin sonografik muayenesinde umbikal vendeki apseler ve şişkinlikler belirlenebilir.

Tedavi. Apselenen venin distal kısmı şirurjikal olarak uzaklaştırılır. Karaciğere yakın ven kısmı abdominal duvar vasıtasıyla drene edilir. Böylece karaciğer apsesinin drenajı sağlanmış olur. Apseler her gün antiseptikli solusyonlarla dikkatli şekilde yıkanır. Antibiyogramla belirlenen antibiyotik tedavisi 4-6 hafta süreyle parenteral yolla uygulanır. Eklem bölgesine yönelik tedavilerde yapılmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra da birkaç gün süreyle topallık ve ateş devam edebilir. Prognoz, uygun tedavi yapılan vakalarda iyidir.

Sığır Karaciğer Apse Sendromu

Sığırlarda karaciğer apselerinin oluşturduğu klinik sendromlar, çoğu vakada karaciğer yetmezliğine neden olmadan karaciğer hastalığına yol açar. Apseler çok sayıda ya da karaciğerin hilusuna yakın tek bir apse halinde olabilir. Eğer apseler ana safra kanalında veya vena kava posteriyorda obstrüksiyona neden olurlarsa, hepatik yetmezlik gelişir.

Karaciğer apselerinin en önemli nedeni, yüksek konsantrasyonda karbonhidratlarla beslenme sonucu oluşan ruminitiste, *Fusabacterium necrophorum* bakterilerin yol açtığı rumen duvarındaki mikroapselerin açılarak portal dolaşım yoluyla karaciğere lokalize olmasıdır. Bazı apseler klinik semptomu neden olmazken, bazıları en az 5 tane sendroma neden olurlar. Özellikle karaciğerin hilusuna yakın olan büyük apseler, klinik semptomlara neden olabilir. Bu apselerden *F. necrophorum*, *Corynebacterium pyogenes* ve *E. coli* izole edilmiştir.

Fizyopatoloji. Sığırlara yüksek konsantrasyonda yem yedirilmesi sonucu şekillenen ruminitis, hepatik apselerin primer nedenini oluşturmaktadır. Rumen pH'sının düşmesi sonucu ruminal epitelyumda kimyasal hasar meydana gelir. Bu bölgeden kolayca bakteri ve toksinler emilerek hepatik dolaşıma katılır. Bazen sadece nekrotik bölgeler veya nedbe dokusu gelişir ve bu sığırlarda klinik semptomlar gelişmez.

Karaciğere gelen bakterilerin çoğu fagositoz yoluyla etkisiz

hale getirilir. Bazı bakteriler fagositozise rezistanstırlar ve karaciğerde septik apselerine neden olurlar. *Fusabacterium necrophorum* tip A bu apselerde bulunan başlıca ajanlardır. Hepatik ven ve arteriyel sirkülasyonun bozulması, *F. necrophorum* apselerinin oluşması için uygun aneorobik ortam oluşturur. Bu organizma ruminitis nedeniyle gelişen tüm hepatik apselerde vardır. Bunun yanında, *C. pyogenes*, *Staphilococcus* ve *Streptococcus*'larda karaciğer apselerinde yaygın olan bakterilerdir. Karaciğerdeki septik apseler, kronik enfeksiyon ve toksin üretimi nedeniyle ağırlık kaybına (*Sendrom I*) yol açarlar.

Karaciğer apseleri, posterior vena kavada septik embolilere ve tromboza yol açarlar. Trombozlar, bazen vena kava posteriyorda tam obstrüksiyona neden olurlar (*Sendrom II*). Vena kava posteriyorun tam obstrüksiyonu sonucu portal venöz basınç artar, intestinal ve mezenterik ödemler, asites ve diyare şekillenir. Azygous (subkutan) ve mammalian venler dilate olur.

Ruptura uğramış karaciğer apsesinden veya vena kava posteriyor apsesinden ayrılan bakteri ve toksinler, hızlı dolaşıma katılarak akut toksemi, pulmoner trombo-embolizm, akciğer ödemi ve solunum stresine yol açarlar (*Sendrom III*). Bu hayvanlarda ani ölümler meydana gelir. Ölü olarak bulunan hayvanlar iyi vücut kondisyonuna sahiptirler. Bazı hayvanlar bu dönemi atlattırlar, ancak akciğer apselerine bağlı solunum semptomları ortaya çıkar. Eğer pulmoner arteriollerdeki septik apsedasyonlar arteriyel duvar ve bronşlarda erezyona neden olurlarsa, hemoptisi (akciğer kanaması) meydana gelir (*Sendrom IV*). Bu kanama bazen hafif olabilir, bazen de hayati tehlikeye neden olacak kadar büyük olabilir.

Karaciğerin sol ventral lobundaki, diyaframa ve abdominal duvarda yapışmalara neden olan büyük apseler vagal disfonksiyona yol açarlar (*Sendrom V*). Kitlenin oluşturduğu fokal basınç ve vagal sinirin işemisi, sinir disfonksiyonuna neden olabilirler. Buna ilişkin abdominal gerginlik, iştahsızlık, dışkılamada ve süt veriminde azalma gibi semptomlar gelişir.

Semptomlar. Sığırlarda hepatik apselerde beş semptom dikkati çeker.

- 1.Kronik ağırlık kaybı (*Sendrom I*),
- 2.Kronik diyare ve asites (*Sendrom II*),
- 3.Akut respiratorik distres (*Sendrom III*),
- 4.Hemoptisi (*Sendrom IV*),
- 5.Abdominal gerginlik (vagal disfonksiyona bağlı (*Sendrom V*'))dir.

Yüksek konsantrasyonda karbonhidratla beslenen etçi sığırlarda, karaciğer apseleri ile ilgili semptomlar 90 gün içinde oluşmaktadır. Her ne kadar sendromların bazıları aynı anda görülmese de, genellikle bu klinik semptomlardan biri başlıca şikayet konusudur. Bazen süt ineklerinde de doğumdan sonra sendrom gelişebilmektedir.

Belirtilen klinik semptomlara ilave olarak, sendroma bağlı olarak değişik anormal bazı fiziksel bulgular gözlenebilir.

Kronik kilo kaybı sendromu (I) en belirsiz fiziksel muayene bulgularına sahiptir ve bu nedenle klinik olarak belirlenmesi zordur. Kilo kaybının dışında, fiziksel bulgu yoktur. Rektal ısı genellikle normal sınırlardadır. Bununla beraber, sürüdeki diğer sığırlara oranla yükselmiş olabilir. Apseler ender olarak peritoneuma yapışır ve abdominal ağrının fiziksel bulgularına yol açar (Sağda II-12 interkostal aralıktan yapılan perküsyonda, inleme sesi veya ventrofleksiyonun olmaması).

Bunun aksine, tam posterior vena kaval obstrüksiyon olan sığırlar (sendrom II) belirgin anormal fiziksel bulgulara sahiptirler. Pis kokulu diyare, kilo kaybı ve ventral abdominal gerginliğe (asites) ilaveten, bu sığırlarda jugular vende dolgunluk olmadan, mammalian venlerde dolgunluk ve pulzasyon oluşur. Sütçü laktasyondaki bir inekte mammalian venlerdeki dolgunluğun değerlendirilmesi zordur. Bu sığırlarda karaciğer genellikle sağ paralumbar fossada palpe edilebilir. Öksürük, anormal solunum sayısı ve anormal torasik askultasiyon bulgusu da olabilir.

Respiratuvar distrese (sendrom III) neden olan akciğerlerde akut septik emboli olan sığırlarda fiziksel muayene bulguları değişkendir. Dispnea olan bazı sığırlar muayene için boksa alınırken ölebilirler. Burun delikleri ve ağızda kanla karışık ödematöz sıvı belirlenebilir. Daha az şiddetli lezyon olan hastalarda hızlı ve hırıltılı solunumla birlikte ekspirasyon esnasında inleme, öksürük, dirseklerin abduksiyonu ve baş ve boyunun öne doğru uzaması gibi semptomlar gözlenebilir. Cidogo bölgesinde subkutan amfizem palpé edilebilir. Nabız, solunum sayısı ve vücut ısısı yükselmiştir. Bazı vakalarda torasik askultasiyonda yaygın bronşiyol sesler, harharalar ve daha şiddetli lezyonlu sığırlarda önemli derecede akciğer seslerinde azalma (ödem veya anfizem) vardır. Torasik perküsyonda ağrı oluşabilir.

Karaciğer veya posteriyor vena kavadan kaynaklanan akciğerde, gelişen septik embolilerin neden olduğu hemoptisi (sendrom IV) olan sığırlarda, solgun mukoz membranlar ve aralıklı ateş olur. Akciğer askultasiyon ve perküsyon bulguları sendrom III'teki gibi veya normal olabilir. Büyük hematoma neden olduğu afonik saha bazen askultasiyon ve perküsyon sırasında belirlenebilir. Öksürük vardır ve kalp vurum sayıları genellikle normal sınırlardadır. Ender olarak bu sığırlarda, korpulmonale'den kaynaklanan sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Posteriyor vena kava'da önemli bir obstrüksiyon varsa, sendrom II'de olduğu gibi, karaciğer sağ paralumbar fossada palpe edilebilir. Vücut kondüsyonu değişkendir, hasta sığırların çoğunluğu normal kondüsyondadır.

Hepatik apsedasyonlar sonucu gelişen vagal sendrom olan sığırlarda (sendrom V) fiziksel muayene bulguları, vagal indigasyonunun diğer pek çok nedenlerinden

kaynaklanan bulgulara benzerdir. Bu sığırlarda vücut ısısında hafif artış, düzensiz rumen kontraksiyonları ve normal ve düşük kalp vurum sayısı vardır. Rektal muayenede rumenin ventral kesesi, sağ ventral abdomenin içinde palpe edilir. Abdominal ağrı olduğunu gösteren bulgular (ksifoid bölge üzerine yapılan basınçta inleme veya ventrofleksiyonun olmaması) gözlenebilir.

Teşhis ve Ayırıcı Tanı. Karaciğer apsesine bağlı oluşan klinik sendrom II, III ve IV'ün klinik teşhisi, anamnez, klinik ve fiziksel muayene ile konulabilir. Tüm sendromlarda bazı yardımcı testlerin değerlendirilmesi teşhisin konulmasında faydalı olabilir. Sendrom V ve I'in teşhisinde sırasıyla laparotomi ve yapılan tedaviye karşı alınan cevap gerekli olabilir.

Ağırlık kaybıyla karakterize sendrom I'in teşhisi oldukça zordur. Bu nedenle, bazı selektif laboratuvar testlere baş vurulmalıdır. Bu vakalarda total kan sayımı yapılmalı, fibrinojen ve plazma total protein (TP) konsantrasyonu ölçülmelidir. TP ve fibrinojen konsantrasyonu ve nötrofil/lenfosit oranı yüksek olabilir. Pekçok vakada fibrinojen seviyesi normal üst sınırdadır. Birkaç vakada ise şiddetli nötropeni vardır. Bu bulgular, kronik yangı teşhisini daha az belirgin hale getirir. Kronik yangısal cevabı gösteren laboratuvar bulguları karaciğer apselerinde olduğu gibi, kronik pnömoni, kronik peritonitis, ventral apseler ve bakteriyel endokartitis'de de bulunur. Karaciğer apsesi sendromu (I) olan çoğu sığırlarda taşikardinin olmaması, toraksın normal askultasiyon ve perküsyon bulguları ve abdominal ağrının olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Karaciğer apselerini, yabancı cisimlere bağlı şekillenen retiküler apselerden ayırt etmede, anterior abdominal radyografi faydalıdır. Karaciğer apsesi olan sığırlarda periton sıvı analizi çoğunlukla normal olurken, retiküler ve abomazal apse olan sığırlarda çoğunlukla anormaldir. Lenfosarkom başlıca semptom olarak kronik kilo kaybına neden olabilir. İneğin yaşı, lenfoadenopatinin olması, düşük nötrofil/lenfosit oranı (lenfositozis), lenfosarkom'u, karaciğer apselerinden ayırt etmede yardımcı olabilir. Karaciğer apselerinde nadiren olsa, karaciğer enzim (SDH ve OCT) seviyesi yükselir. Ancak, bu enzimlerdeki yükselme normal sınırların biraz üstünde olduğundan, çok fayda sağlamaz. Karaciğer apselere neden olan *F. necrophorum*'un tesbiti serolojik Agarjel Prespitasyon testi ile belirlenebilir. Karın duvarına yakın loplardaki apseler, sonografik muayene ile tesbit edilebilir. Ultrasonografik muayenede abse merkezi hiperekojenik (hücre yıkıntısı ve irinden dolayı), diğer kısımlar ise hipoekoik veya anekoik (sıvıdan dolayı) görülür. Ancak, karaciğer apseleri, nekrotik hepatosit koagülasyonu ve farklı bölgelerde sıvı birikimi oluşmayıncaya kadar, ultrasonografik muayene ile belirlenmeyebilir. Kesin tanı için laparotomiye baş vurulmalıdır.

Vena kava posteriyorun tam obstrüksiyonunun (*Sendrom II*) teşhisi, anamnez bilgi, klinik bulgu ve fiziksel

muayene ile konulabilir. Sağda 13. kosta kafesinin arkasında karaciğerin eksternal palpasyonu, sadece posteriyör vena kaval tromboziste, yağlı karaciğerde ve biliar sistemin neoplastik veya diğer kaynaklı obstrüksiyonlarında yapılabilir. Posteriyör vena kaval obstrüksiyonda hepatik fonksiyonun % 60'dan fazlası kaybolabilir. Bazı laboratuvar bulgular (BSP retensiyon zamanında uzama, düşük plazma albumin konsantrasyonu) hepatik yetmezliği gösterir.

Karaciğer veya posteriyör vena kaval apselerden kopan parçaların yol açtığı akciğer toksik embolizmine bağlı gelişen akut respiratorik distresin (*Sendrom III*) teşhisinde, klinik bulguların başlangıcından önce hayvanın karbonhidrattan zengin yemle beslenildiğini öğrenilmesi, göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık, anemnez, fiziksel bulgulara (özellikle oskultasiyon ve perküsyon bulguları) dayanarak, aspirasyon pnömonisi ve pastörella pnömonisinden ayırt edilebilir. Ancak, anafilaksi, parazitik pnömoni ve atipik interstisiyel pnömoniden ayırt etmek oldukça zor olabilir. Anemnez ve etkilenen hayvan sayısı hastalıkların ayırımında yardımcı olabilir. Anemnez ve fiziksel bulguların yanı sıra, torasik radyografi ve trakeal yıkama örneklerinin muayenesi, akciğerlerdeki septik embolilerin teşhisinde faydalı olabilir. Radyografide akciğer paraneşimal dansitesinde fokal veya diffüz artış gözlenir. Trakeal yıkama örneklerinde hemosiderin yüklü makrofajlar ve bakteri olan veya olmayan nötrofil sayısında artış dikkati çeker. Bu bulgular, sendrom III ve IV'in, pastörella pnömoni ve parazitik pnömoniden ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Akciğer arteriollerinin yırtılmasına bağlı gelişen progresif hemoptisi'nin (*Sendrom IV*) teşhisi, patognomik klinik bulgulara dayanarak kolayca konabilir. Hemoptisi'li hayvanlarda şiddetli anemi ve melana vardır. Lökogram, fibrinojen ve protein konsantrasyonları kronik yangısal hastalıklarına benzerdir.

Hepatik apselerle bağlı gelişen vagal disfonksiyonun (*Sendrom V*) teşhisi laparotomi ile konur. Vakaların 1/3'ünde laboratuvar bulgular, kronik yangısal bozukluklarda elde edilen bulgulara benzerdir. Vagal indigesyonlar karaciğer apselerinin yanında, RPT ve perfore abomasum ülserlerine bağlı olarak gelişir. Bunun ayırımı yapmak zordur. Anteriyör radyografi ile RPT'den ayırımı yapılabilir. Ancak, vagal disfonksiyonlu hayvanlarda SDH ve OCT enzim seviyesi aşırı yükselmişse, bu durum karaciğer apsesi olduğunu gösterir. Ultrasonografik muayene ile karaciğer apselerin teşhis ve tedavisi (laparatomisiz) yapılabilir.

Tedavi. Karaciğer apselerinin neden olduğu kronik ağırlık kaybı (*Sendrom I*) ve kronik solunum sistemi hastalığının (*Sendrom III*) tedavisinde 6-10 hafta süreyle antibiyotik uygulanır. Bu amaçla, yüksek dozda penicilin tercih edilir. Çünkü penicillin hem *A. pyogenes* hem de *F. necrophorum*'a etkilidir. Buna ilaveten rifompin 10 mg/kg dozunda peros yolla verilebilir.

Posteriyör vena kaval obstrüksiyon (*Sendrom II*) ve hemoptisi olan (*Sendrom IV*) hayvanların tedavi şansı yoktur. Bu nedenle kesim önerilmelidir. Pulmoner apse (*Sendrom III*) olan sığırlarda bronşiyal hemoraji, intrapulmoner hemoraji veya konjestif kalp yetmezliği bulunursa, bu hayvanlara da kesim önerilir. Hepatik apseye bağlı gelişen vagal indigesyon sendromunun (V) tedavisi kombine şirürjikal ve medikal yolla yapılır. Apse büyük olduğunda, tek başına medikal tedavi yeterli olmaz. Önce sol paralumbal laparotomi ile teşhis konur ve rumen boşatılır. Daha sonra, ventral median laparotomi ile apse drene edilip, 1-2 hafta kalıcı dren uygulanır ve apse antibakteriyel solusyonlarla yıkanır. Penicillin tedavisi şirürjikal müdahale öncesi başlatılır ve bir ay süreyle devam ettirilir. Nüks oranı yüksek olduğundan (> % 25) parsiyel hepatik rezeksiyon düşünülmelidir.

Komplikasyonlar. Hepatik apselerle bağlı gelişen sendrom I, III ve IV'ün tedavisinde karşılaşılan başlıca komplikasyon, enfeksiyonun yeterince tedavi edilememesi sonucu klinik semptomların nüks etmesidir. Septik pulmoner trombo-embolizm ve apsedasyon olan sığırların tedavileri sırasında ölümlerle sonuçlanan hemoptisi ve kronik kalp yetmezliği (kor pulmonale) gelişebilir.

Prognoz. Kronik kilo kaybı sendromu (I) olan hepatik apselerde uzun süreli penicillin tedavisi uygulandığında prognoz iyidir. Hemoptisi olmayan, septik pulmoner tromboembolizm sonucu gelişen kronik pnömonili sığırlarda prognoz şüphelidir. Hemoptisi oluşursa, 60 gün içerisinde % 100 ölüm meydana gelmesi büyük ihtimaldir. Vagal indigesyona neden olan büyük hepatik apseli sığırlarda (V), uzun süreli penicillin tedavisi ve şirürjikal tedavi uygulanır prognoz biraz iyi olabilir.

Mikotik Hepatik Apse

Sığırlarda fungal karaciğer apseleri, ön mide ve abomasum erezyonlarında sekonder olarak ve bu organların mikotik infarksiyonlarına bağlı olarak gelişir. Fungal karaciğer apselerinin etiyolojilerinde *Mucor*, *Rhizopus* ve *Absidia* türü mantarlar rol oynar.

Patogenezis. Mikotik hepatik apseler, ruminitis, ön mide ve abomasum ülserleri, toksik metritis ve mastitisin bir komplikasyonu sonucu oluşur. Omasum ve retikulumdaki ülserler, abomasal stazis ve obstrüksiyon sonucu abomasal refluksa bağlı, HCl'nin ön midelere dönerek mukozalarda kimyasal erozyonlara neden olmasından dolayı oluşur. Abomasum ülserleri beslenme hataları ve strese bağlı gelişir. Rumen duvarındaki ülserler ise, ruminitisin bir komplikasyonudur. Ön midelerde pH'nın düşmesi mantar etkenlerin üremesini artırır. Toksik metritis, mastitis ve ruminitis durumlarında, şiddetli katabolik etki şekillenerek immünolojik fonksiyon baskı altına alınır ve ortama mantarlar hakim olur. Mantarlar, gastrointestinal sistemde ciddi hasarlara sebep olurlar. Daha sonra mantarlar portal dolaşımla karaciğere gelir ve apse oluştururlar.

Semptomlar. Mikotik hepatitis olan sığırların, anemnezinde metritis, mastitis ve ruminitis gibi şiddetli bir enfeksiyonun geçirilmiş olduğu öğrenilir. Primer hastalığın tedavisinde genellikle geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmıştır. Bununla beraber, bu hastalarda primer hastalık iyileşmiş olsa da, hayvanda iştah normale dönmüştür ve kilo kaybı devam etmektedir. Karaciğer ve ön midelerde fungal enfeksiyon olan sığırlarda çoğunlukla ateş vardır. Rumen hareketleri azalmış veya hiç yoktur. Hayvanda aynı zamanda tam anoreksi vardır ve defekasyon azalmıştır. Rumenin palpasyonda anormal derecede dolu olduğu belirlenir. Solunum ve nabız sayıları genellikle normal sınırlardadır.

Septik metritis veya mastitis gibi predispozisyon oluşturan hastalıklar, fiziksel muayene bulgularına göre çoğunlukla iyileşmiş gibi görünür.

Teşhis. Anemnezde son zamanlarda şiddetli toksik bir hastalığın olmuş olduğunu, bu hastalığı tedavi etmek için geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanıldığı ve primer hastalığın belirgin düzelmesine rağmen, ineğin iştahında düzelmenin olmamış olduğunun öğrenilmesi, karaciğer veya ön midelerin fungal enfeksiyonunu akla getirmelidir. Serum hepatik enzim seviyeleri hafif artmış olabilir, ancak teşhiste yardımcı değildir. Çünkü, anoreksi nedeniyle yağ infiltrasyonu da vardır. Teşhis genellikle postmortem muayeneyle konur.

Tedavi. Fungal enfeksiyondan şüphelenirse, birkaç gün süreyle oral yolla thiabendazole verilebilir. Fakat ender olarak cevap alınır. Rumende atoni olduğundan sonda ile oral besleme zordur ve prognoz kötüdür.

HEPATİK LİPIDOZİS

Yağlı Karaciğer Sendromu

Süt verimi yüksek olan ineklerde, kuru dönemde aşırı beslenmeye bağlı yağlanma veya doğuma yakın dönemde enerji yönünden yetersiz beslenme sonucu, serbest yağ asitlerinin (FFA) karaciğere infiltre olarak fonksiyon bozukluğuna neden olma olayına *yağlı karaciğer sendromu (FLS)* adı verilir. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İngiltere, Rusya, Macaristan ve Ülkemizde süt sığırcılığı yapan işletmelerde, doğumdan sonra karaciğer yağlanmasının görüldüğü tesbit edilmiştir. Vücut kondüsyonundaki ani değişiklikler, ani kilo artışı veya kayıpları, hastalık için önemli risklerdir. İştah kaybı ve enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu yağ dokularından mobilize olan yağ asitleri, karaciğer ve diğer organlarda birikir. Yağlı karaciğer sendromunun, metabolik hastalıklar ve üreme organları hastalıklarıyla çok yakın ilişkisi vardır. Yağlı karaciğer sendromunun ketozis, doğum felci, metritis, mastitis, retensiyon sekondinarum ve abomasum deplasmanlarına yol açtığı da bilinmektedir. *Aslan ve ark.* abomasum deplasmanlı sütçü ineklerin karaciğerinde değişik derecede yağlanma belirlemişlerdir. Önce-

likle karbonhidrat metabolizması olmak üzere, yağ ve protein metabolizma bozuklukları hastalığa predispozisyon oluşturur. Diğer yandan, adrenal yetersizlik, selenyum ve vitamin E ve A noksanlığının da karaciğer yağlanmasına zemin hazırladığı bildirilmektedir.

Patogenez. Hastalık, laktasyonun son döneminde ve kuru dönemde yetersiz veya aşırı beslenme sonucu sporadik olarak ortaya çıkar. İnfertilite nedeniyle uzun süreli sürüde kalan ve aşırı beslenen hayvanlarda, FLS riski daha fazladır. Yağlı karaciğer sendromu, yüksek süt veren bütün ırklarda görülür. Postpartum döneminde enerji yönünden yeterli düzeyde beslenme yapılmadığında, hayvan yaşam ve verim payı enerji ihtiyacını, yağ ve proteinlerden karşılamaya çalışır. Buna bağlı vücut kondüsyon skorunda önemli düşme gözlenir. Vücut yağ dokuları ve iç organlardaki serbest yağ asitleri ve protein depolarındaki glikojenik amino asitler kana karışır. Serbest yağ asitleri, başta karaciğer olmak üzere, böbrek, barsaklar, kalp ve kaslarda birikerek fonksiyonel bozukluklara neden olur.

Karaciğer yağlanması iki mekanizmaya bağlı gelişir.

1. Yağ mobilizasyonu sonucu serbest yağ asitlerinin kanda seviyesi artarak karaciğerde birikmesi,
2. Karaciğerde sentezlenen trigliseritlerin yeterli seviyede sekrete edilememesi sonucu karaciğerde birikmesi,

Sığırların yağlı karaciğer sendromunda, yağ dokularından serbest yağ asitlerinin mobilizasyonundaki artışın, hormonal değişiklikler, enerji yetersizliği, lipojenik ve glikojenik prokürsör oranındaki dengesizlikle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin ve glukagon hormonunun, karbonhidrat metabolizmasında önemli görevi vardır. İnsülin, glikozun kullanımını ve lipogenezisi stimüle eder. Aynı zamanda, karaciğerde ketogenezini inhibe ederek perifer dokularda keton cisimlerinin yıkımını sağlar. Glukagon hormanı ise, glikoneogenezisi ve glikogenezisi uyarır. Kateşolaminler, glikoneogenezisi ve lipolizi uyararak daha fazla enerjinin salınımını yol açarlar. Glikokortikoidler glikozun depolardan salınımını artırır.

Yağ dokusundan mobilize olan esterleşmeyen serbest yağ asitleri (NEFA), karaciğerin perifer lobunda birikir ve karaciğerde tamamen oksidasyona uğrar. Trigliserit gibi esterleşen yağ asitleri, sentral venlerde toplanır ve düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak ekstrakte edilirler. Karaciğerde yağ birikimi sonucu, hepatik metabolik faaliyetler azalır. Plazma VLDL, fosfolipidler ve kolesterol seviyesi azalır. Karaciğerde trigliserit birikimi artar. Normal hayvanlarda laktasyonun erken dönemlerinde karaciğer trigliserit oranı % 5-15'dir. Ayrıca, karaciğerde serbest yağ asit miktarı önemli oranda artar. Karaciğerde yağlanma oranı % 40'a kadar ulaştığında, hepatik fonksiyonlar azalır ve sonuçta hepatik yetmezlikle ilgili klinik

bulgular ortaya çıkar. Normalde trigliseritler, kolesterol, fosfolipid ve proteinlerle birlikte karaciğerden salınır.

Semptomlar. Yağlı karaciğer sendromu, çoğunlukla laktasyonun ilk üç ayında görülür. Hayvanda iştahsızlık, süt veriminde giderek azalma ve zayıflama dikkati çeker. Solunum havasında hafif aseton kokusu alınır. Vücut kondüsyon skorunda bariz azalma görülür. Hayvanın enfeksiyonlara karşı hassasiyeti artar. Bazı hayvanlar depresiftir. Şiddetli yağlanmalarda tam iştahsızlık, halsizlik, ayakta durmada güçlük gibi semptomlar ortaya çıkar. Beden ısısı, nabız ve solunum sayısı normaldir. Bazen fotosensitizasyon görülebilir.

Laboratuvar Bulgular. Yağlı karaciğer sendromlu ineklerde kan tablosunda önemli değişiklikler meydana gelir. Plazma FFA ve bilirubin konsantrasyonları, ALT ve AST enzim aktiviteleri artar. Serum glikoz, insulin, trigliserit, kolesterol, VLDL, fosfolipid, albumin ve Mg seviyeleri azalır. Şiddetli yağlanmalarda lökosit sayısı azalabilir. Bunun yanında, hepatosellüler enzimlerden SDH, GDH ve OCT enzim seviyelerinde de artış şekillendiği bildirilmektedir. *Roberts ve Reid* karaciğer yağlanmasının teşhisinde laboratuvar bulguların yeterli olmadığını, bu yüzden mutlaka karaciğer biyopsisi alınarak histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar. Plazma asetoasetik asit artışı ile, serum OCT ve AST konsantrasyonu artışı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Teşhis. Karaciğer yağlanmasının teşhisi anamnez bilgisi, klinik patoloji ve karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik muayenesi ile konur. Özellikle, subklinik yağlanma, sadece karaciğerin biyopsi muayenesi ile ortaya konur.

Anamnezde teşhis için önemli sayılabilecek bilgiler; kuru dönemde hayvanın aşırı yağlı olması ve laktasyonun erken dönemlerinde hayvanın zayıflamaya başlaması, enfeksiyöz ve metabolik hastalıkların artması, hastalıkların tedaviye cevap vermemesi ve infertilite oranının artmasıdır.

Kan FFA, AST, bilirubin, bazen OCT ve SDH enzim seviyelerinde artış gözlenirken, glikoz ve insulin seviyesi azalır. Hepatik fonksiyonu değerlendirmede BSP ve indosiyanın yeşili ekskresyon testi uygulanır. Bu şekilde karaciğerin eliminasyon kapasitesi belirlenebilir. Yağlı karaciğer sendromunda, BSP ve indosiyanın yeşili ekskresyon test süresi uzar. Şiddetli yağlanmalarda, serum kolesterol seviyesi 80 mg/dl'nin altına düşer. Bilirubin seviyesi artar. Safra kanallarının etkilendiği durumlarda serum GGT enzim seviyesi yükselir. Hepatik lipidoziste hepatik

trigliserit konsantrasyonu artar (Bakınız, Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis).

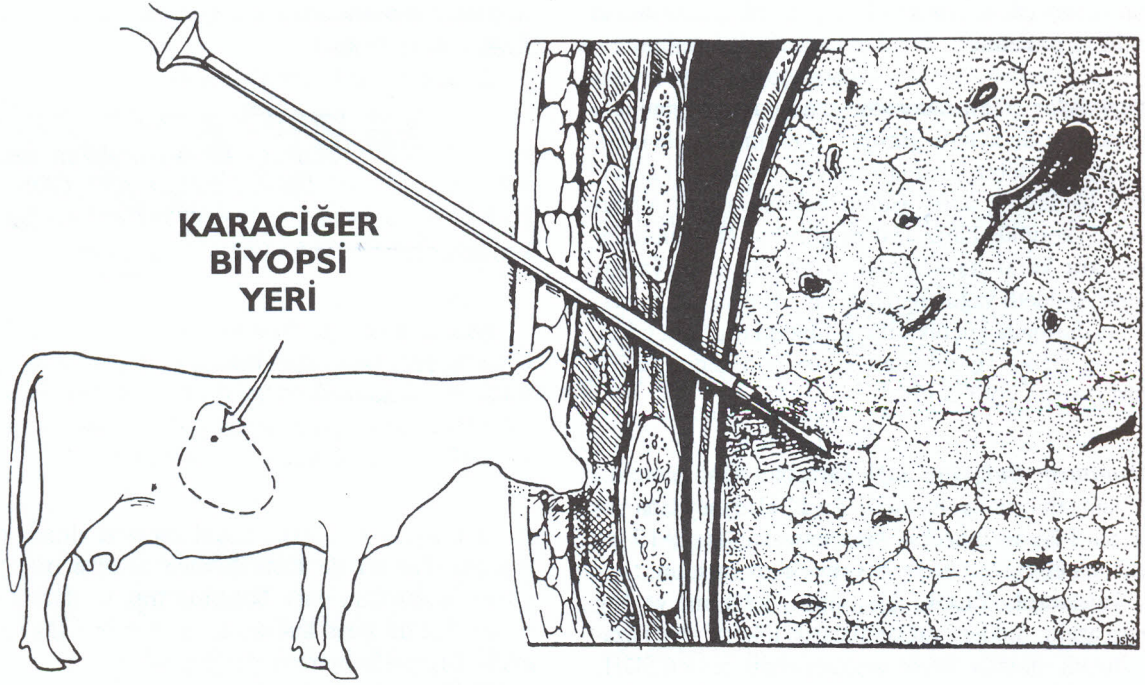
West, yağlı karaciğer sendromlu sığırlarda BSP eksresyon test süresinin (<60 dk) uzadığını, total bilirubin, total safra asit, keton cisimleri, AST, GDH, GGT ve ID konsantrasyonlarının önemli oranda arttığını, glikoz konsantrasyonunun ise azaldığını bildirmiştir.

Sığırların çeşitli hastalıklarında (hepatik lipidosi, hepatik apse, fasiolozis, leptospirozis, safra taşları) safra asitlerinin diagnostik önemi üzerine yapılan bir çalışmada, safra asitlerinin hepatik fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde faydalı olduğu ortaya konmuştur.

Karaciğer biyopsisi. Lokal anestezi altında perkutan biyopsi iğneleri ile karaciğerden biyopsi örneği alınır. Örnek alınmadan önce bölgenin traş ve dezenfeksiyonu yapılır. 1-2 ml lokal anestetik, deri altı ve kas içi enjekte edilir. Biyopsi numunesi, perküsyonla belirlenen karaciğer perküsyon bölgesinden alınır (Şekil17-1) (genellikle 9-10. interkostal aralıktan). Deri skarplele ensize edilir. Bu ensizyon bölgesinden biyopsi iğnesi ile karaciğere kadar girilir ve iğnenin özel maniplasyonu ile karaciğerden örnek alınır. Alınan materyal Ca-formollu solusyona konarak histopatolojik muayene için uygun laboratuvarlara gönderilir. Histopatolojik muayenede % 10'nun üzerindeki yağlanmalar, yağlı karaciğer sendromuna işaretir. Histopatolojik muayenenin dışında, karaciğer biyopsi materyali su ya da bakır sülfatlı solusyonda yüzüp yüzmediğine göre de karaciğerde yağlanmanın olup olmadığına karar verilebilir. Şayet materyal su üzerinde yüzüyorsa yağlı kabul edilir. Ancak, bu yöntem her zaman güvenilir değildir.

Tedavi. Yağlı karaciğer sendromunun tedavisi 4 amaca yönelik yapılır. (1) klinik semptomlara neden olan hipoglisemiyi ortadan kaldırmak, (2) karaciğerde yağ birikimini ve yağ dokularından serbest yağ asit mobilizasyonunu engellemek, (3) karaciğerde biriken yağların uzaklaştırılması sağlamak ve (4) karaciğerde enerji üretimi için gerekli prekürsör maddelerini sağlamak.

Hipoglisemiyi ortadan kaldırmak için % 5-10'luk glikoz solusyonu İ.V. olarak klinik semptomlar ortadan kalkıncaya kadar verilir. Ancak, glikoz İ.V. olarak yavaş yavaş verilmelidir. Yoğun glikoz solusyonu abomasum ve rumen hareketlerini azaltır. Glikoz, insulin ile birlikte verildiğinde daha çabuk hücrelere geçer. Böylece, insulin seviyesi de yükselir. Yine fruktoz gibi şekerli solusyonlarda İV. verilebilir. Zira fruktozun karaciğerde enerjiye dönüşme özelliği vardır.



Şekil 17-1. Sığırlarda iğne aspirasyonu ile karaciğer biyopsisinin alınması.

Yağ mobilizasyonunu azaltmak için hastaya 150-200 Ü. çinko protamin insülin, 36-48 saat arayla bir kaç defa uygulanır. İnsülin bu dozu normal sığırlarda glikoz konsantrasyonunu azaltmaz. Ayrıca, yağlanmaya bağlı gelişen karaciğer yetmezliğinde meydana gelen hipoglisemiyi önlemenin en iyi yöntemi *glikoz + glikoz prekürseri + kortikosteroid* uygulamalarıdır. Eksojen insülinler glikozun perifer dokularda kullanımını artırırken, meme dokusuna geçişini azaltırlar. Yine niacin ve kolin gibi lipotropik ilaçlar lipolizi azaltırlar. Niacin veya kolin 20-30 gr/gün olarak bir hafta süreyle oral yolla verilmesi faydalı sonuç verir. Gerek yağlı karaciğer sendromunu önlemede gerekse tedavi amacıyla hayvana doğum öncesi ve sonrası 10-15 gr/gün olarak niacin verilmelidir. Karaciğerdeki yağları uzaklaştırmak amacıyla lipotropik ajanlardan methionin 20-40 gr oral yolla birkaç defa verilebilir.

Karaciğer için enerji kaynağı propilen glikol, propiyonik asit, gliserol gibi glikoz prekürsörleridir. Çünkü, ruminant karaciğeri eksojen glikozu metabolize ederek enerji kaynağı olarak kullanamaz. Bu yüzden, glikoz prekürsörleri verilerek enerji kaynağı sağlanmalıdır. Karbonhidrat kaynakları okside olan esterleşmemiş serbest yağ asitlerini artırırken, keton cisimciklerin üretimini azaltırlar. Ayrıca, karaciğerde trigliseritlerin esterleşmesini de engellerler.

Yağlı karaciğer sendromunda, kortikosteroidlerin kullanımı hala tartışmalıdır. Kortikosteroidler, bazı türlerde karaciğerde yağların depo edilmesini artırdığı bilinmektedir. Ancak, başlangıçta 10 mg doksametazon, daha son-

ra kademeli olarak azaltılarak gün aşırı iki hafta süreyle uygulamalarda faydalı sonuç alınmıştır. Kortikosteroidler + glikoz kombinasyonu ketozis vakalarında olduğu gibi, yağlı karaciğer sendromunda da başarılı sonuç vermiştir. Bunun yanında, ACTH, Vitamin E ve selenyum verilmesi de faydalıdır.

Ketozis

Ketozis, yüksek verimli süt ineklerinde görülen subakut ve kronik seyirli bir metabolizma hastalığıdır. Ketozis, karbonhidrat ve uçucu yağ asitleri metabolizması bozukluğu sonucu, kan glikoz seviyesinin düşmesi, karaciğer glikojen ve diğer glikoz rezervelerinin tükenmesi, karaciğerde yağ dejenerasyonu ve keton cisimlerinin artışı ile karakterizedir. Hastalık doğumdan sonraki iki ay içinde meydana gelir. Klinik olarak iştahsızlık, kuru gayta (at dışkısı gibi), süt veriminde azalma, depresyon gibi semptomlar gözlenir.

Etiyoloji ve Patogenezis. Ketozis, yüksek verimli süt ineklerinde özellikle laktasyonun ilk aylarında artmış enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu ortaya çıkar. Organizmanın temel enerji kaynağı glikozdur. Mevcut glikoz rezervleri ihtiyacı karşılamadığı takdirde, yağlar ve proteinlerden glikoneogenez yoluyla glikoz sentezlenir. Böylece, enerji açığı kapatılmaya çalışılır. Bir ineğin vücudundaki mevcut olan karbonhidrat rezervi yaklaşık 2 -2.5 kg dolayındadır. Glikozun kanda 20-25 gr, dokularda 50 gr, karaciğer glikojeni 240-300 gr, kas glikojeni ise 180-2000 gr olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktarlar, hayvanın beslenme ve sarfiyat durumuna göre değişmektedir.

Ketozisin primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer ketozis, yemde yeterli miktarda karbonhidrat bulunmaması veya barsaklardan absorbe edilememesi sonucu meydana gelir. Sekonder ketozis ise çeşitli hastalığa bağlı gelişen iştahsızlık neticesinde şekillenir. Ketozisin yağlı karaciğer sendromu ile çok yakın ilişkisi vardır. Yağlanma şiddetli olduğunda klinik ketozis şekillenebilir.

Hayvanların temel enerji kaynağı, karbonhidratların rumende mikrobiyal fermentasyona uğraması sonucu ortaya çıkan asetik, propiyonik ve butirik asittir. Propiyonik asit, esas karbonhidrat prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Rasyonda hayvanın ihtiyacını karşılayacak enerji bulunmadığında, vücut ihtiyaç duyduğu enerjiyi yağlar ve proteinlerden karşılamaya çalışır. Yağlar, yağ asitleri ve gliserine parçalanır. Gliserin direkt glikoza dönüşürken, yağ asitleri TCA siklusuna girerek enerjiye dönüşür. Yağların aşırı miktarlardaki mobilizasyonu sonucu asetil CoA'ya kadar parçalanan yağ asitleri, yeterli miktarda oksaloasetat bulunmadığı durumlarda, TCA siklusuna giremezler. Karaciğerde asetil CoA'lar kendi aralarında birleşerek asetoasetil CoA'lara dönüşür, daha sonra bunların karboksilasyonu ve dekarboksilasyonu sonucu aseton, asetik asit ve β -hidroksi butirik asit denen keton cisimleri oluşur. Karbonhidrat metabolizmasının kilit maddesi oksalasetat'dır. Yeterli seviyede oksaloasetatlar bulunmaması durumlarında, asetil CoA ve pürivatlar TCA siklusuna girip parçalanarak enerjiye dönüşmezler.

Yetersiz enerji durumlarında lipolizis, serbest yağ asitlerinde artış, hepatik glikojen miktarında azalma ve karaciğerde trigliserit birikimi şekillenir.

İlk önce yağlar hidrolize uğrayarak, yağ asitleri ve gliserine ayrışır. Gliserin doğrudan doğruya glikoz sentezine girerken, yağ asitleri β -oksidan tarzında parçalanarak asetil CoA'ya dönüşür ve oksaloasetatla TCA siklusuna girerek enerjiye dönüşür. Asetil CoA'ların TCA siklusuna giremeyip kendi aralarında birleşerek meydana getirdikleri keton cisimleri idrar, süt ve solunum havası ile vücuttan atılır.

Sinirsel Ketozis; hipoglisemi ve keton cisimlerinin rumen ve beyinde izopropil alkola dönüşmesi sonucu meydana gelir. Aseton rumende, β -hidroksi butirik asit ise beyinde izopropil alkola dönüşür. Gerek hipoglisemi sonucu, gerekse izopropil alkol üretimine bağlı sentral sinir sistemi ile ilgili bozukluk ortaya çıkar.

Pratikte rastlanan ketozis olaylarının çoğu sekonder niteliktedir. Metritis, mastitis, panarisyum, abomasum deplasmanları ve sindirim sistemi bozuklukları gibi hastalıklarda ve iştahın azalmasına neden olan diğer hastalıklarda sekonder ketozis şekillenir.

Semptomlar. Klinik semptomlar doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde ortaya çıkar. Gerek primer, gerekse sekonder

ketozisin bulguları birbirine benzerdir. Klinik semptomların şiddeti hipogliseminin derecesine, karaciğerin fonksiyonel yetersizlik derecesine ve üretilen keton cisimlerinin miktarına göre değişir. Kandaki keton cisimlerinin miktarı 40 mg/dl'nin altındanda olduğunda klinik semptomlar görülmez. Subklinik olarak değerlendirilir. Klinik olarak iştahsızlık ve süt veriminde azalma ilk dikkati çeken bulgulardır. Hayvan kuru ot ve saman gibi kaba yemlere ilgi gösterir. Daha sonra tamamen iştah ortadan kalkar. Geviş alma ve rumen hareketleri durur. Konstipasyon şekillenir. Dışkı at gaytası şeklinde katıdır. Süt verimindeki ani ve belirgin düşüş dikkati çeker. Sütün kıvamı koyulaşır, krema görüntüsünü andırır ve kaynatıldığında kesilir (pıhtılaşır). Hayvan çok hızlı şekilde zayıflar. Solunum havasından aseton kokusu alınır. Ketozis için spesifik bulgu hipoglisemi, ketonemi, ketonuri ve solunum havasının aseton kokmasıdır.

Ketozis, subakut veya kronik seyirlidir. İleri dönemlerde bazı sinirsel semptomlar gözlenebilir. Bu gibi hastalarda titreme, eksitasyon, saldırganlık, diş gıcırdatma, zaptı-rapta güçlük ve yürüyüşte inkoordinasyon gibi sinirsel semptomlar gözlenir. Arka ekstremitelerde paraliz gelişebilir. Daha sonra yere yatar ve komaya girerek ölür.

Laboratuvar Bulguları. Kan glikoz seviyesi 40 mg/dl'nin altına düşer. Kan, idrar ve sütte keton cisimlerinin varlığı tesbit edilir. Kandaki keton cisimlerinin miktarı 80-1300 mg/dl kadardır. Sütteki miktar 40 mg/dl'dir. İdrardaki miktar, günlük idrar miktarı ve böbreklerin filtrasyon kapasitesine göre değişir. İdrar keton cisimlerinin miktarı kandakinden daha fazladır. Hepatoselüler SDH, OCT ve AST enzim seviyelerinde hafif artış gözlenir. Ketozisli vakalarda BSP atılım süresi uzar. Böbreklerde yağ birikimi sonucu ve keton cisimlerinin toksisitesine bağlı tubüler disfonksiyon gelişir. Lökosit miktarı azalır (detaylı bilgi için yağlı karaciğer sendromuna bakınız).

Teşhis. Klinik bulgulara dayanarak ketozisten şüphe edilebilir. Kesin tanı, klinik bulgularla birlikte süt veya idrarda semikantitatif olarak keton cisimlerinin belirlenmesi ile konur. İdrardaki keton cisimleri Combi ya da Combur-9 test ştripleri ile tesbit edilir. Bu amaçla, strip idrar tüpüne daldırılır ve okuma skalasına göre değerlendirilir. Keton cisimlerini belirlemede diğer bir yöntemde rothera ayırıcı'dır. 2-4 ml idrar bir tüpe konur ve üzerine 0.5-1 gr rothera ayırıcı konarak karıştırılır ve birkaç dakika içinde mor menekşe rengin oluşması keton cisimlerini gösterir. İdrar için rothera ayırıcı bir kısım sodyum nitropurisiat ile 99 kısım amonyum sülfat'tan oluşur. Ketozisin teşhisinde, en patognomik bulgu sütteki keton cisimlerinin belirlenmesidir. Bu amaçla, rothera ayırıcı, iki kısım sodyum nitropurisiat, 98 kısım amonyum sülfat'tan oluşur. 2-3 ml süte, 1 gr rothera ayırıcı konarak karıştırılır ve bir kaç dakika içinde erguvani (menekşe) renk oluşumu pozitif olarak değerlendirilir.

Tedavi. Ketoziste, negatif enerji balansını düzeltmek ve yağ mobilizasyonunu durdurmak için, derhal glikoz tedavisine başlamak gerekir. Hayvana % 20-30'luk glikoz solusyonundan, 2-3 L İV olarak yavaş yavaş verilir. Glikozun hızlı hücrelere taşınması için 80-120 Ü insülin enjekte edilir. Glikoneogenezi uyarmak için 150-200 Ü ACTH veya kortikosteroid (prednisolon 150-200 mg, dexametason 10-20 mg) uygulanır. Propilen glikol (120-200 ml günlük), gliserol gibi glikoz prekürsörleri, beş gün süreyle oral yolla verilir.

Rumende glikoz prekürsörü olan propionat sentezini artırmak amacıyla, 100-225 gr Na-propionat veya Ca-propionat, oral yolla 3-5 gün süreyle verilebilir. Glikoneogenezi kontrol altına almak ve karaciğerdeki yağlanmayı ortadan kaldırmak amacıyla niacin gibi lipotropik ilaçlar, 3-5 gün süreyle kullanılabilir. Hayvana iyi kaliteli yeşil ot veya kuru ot, öğütülmüş mısır, pancar gibi yemler verilmelidir.

Gebelik Toksemisi

Karbonhidrat ve lipid metabolizma bozukluğunun bir sonucu olarak, gebeliğin son aylarında ortaya çıkan bir metabolizma hastalığıdır. Ketozis veya ikiz kuzu hastalığı olarak da bilinen bu hastalık, besi durumu iyi olan ve çok sayıda yavru taşıyan koyunda, gebeliğin 2-4. haftasında meydana gelir. Hastalık anoreksi, halsizlik ve depresyonla karakterizedir. Birden fazla yavru veya iri yavru taşıyan koyunlarda, gebeliğin son dönemlerinde yavruların gelişimi için enerji ihtiyacı önemli oranda artar. Bu durumda, yeterli enerji alınımı olmadığında negatif enerji balansı meydana gelir ve sonuçta gebelik toksemisi gelişir.

Gebe bir koyunun, gebeliğin son altı haftasında günde en az 800 g nişasta ve en az 120 g proteine ihtiyacı vardır. İkiz yavruayanlarda bu miktar daha da fazladır. Koyunlarda glikoz ve glikojen rezervi düşüktür. Gebeliğin son döneminde kuzu hızlı büyüdüğünden, ananın enerji ihtiyacı büyük oranda artar.

Gebeliğin son haftalarında hayvanın içinde bulunduğu fizyolojik şartlar, metabolizma üzerinde yük oluşturan çevresel ve beslenme faktörleri, karaciğeri ağır metabolik yük altında bırakarak karaciğerde metabolizması bozukluğu için predispozisyon oluşturur.

Patogenez. Hastalığın oluşum mekanizması aynı ketoziste olduğu gibidir (Bakınız, ketozis'in patogenez bölümüne).

Semptomlar. Gebelik toksemisinin ilk klinik semptomları spesifik değildir ve belirlemek oldukça zordur. Hastalıklı hayvanlar sürüden ayrılarak dinlenmeye çalışılır. İleri dönemlerde ketozisin sinirsel formuna benzer semptomlar gelişir. Klinik olarak iştahsızlık, isteksiz-

lik, hareket etmede güçlük, sürüyü takip edememe, körlük ve şuur kaybı gibi semptomlar gözlebilir. Bunlara ilaveten hayvanda titreme, diş gıcırdatması, inkoordinasyon, dönme ve şiddetli depresyon gelişir. Nöbetler halinde olmak üzere iskelet kaslarında tonik ve klonik konvülsiyonlar görülür. Bu çırpınma hareketleri sırasında hayvan yere yıkılır, yerde bir süre çırpındıktan sonra tekrar ayağa kalkar. Bazen ayakta dururken başını veya vücudunu bir nesneye dayar. Bazen başını yıldız sayar gibi yukarı çevirir. 3-4 gün içinde hayvan artık ayağa kalkamayacak duruma gelir ve komaya girerek ölür.

Laboratuvar Bulgular. Lökogramda bazen nötrofili gözlenir. Ketonemi, ketonüri ve bazen hipoglisemi şekillenir. Serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonu azalır. Plazma FFA seviyesi 500 mEq/L'nin üzerinde ve serum β -hidroksi butirat konsantrasyonu yükselmiştir (> 1 mmol/L).

Otopsi Bulguları. Karaciğerde dejeneratif büyüme vardır. Karaciğer solgun, yağlı ve kolayca parçalanabilir bir yapıdadır. Uterusta çoğunlukla birden fazla yavru olduğu gözlenir.

Teşhis. Anemnez, klinik, laboratuvar ve otopsi bulguları konur. Ayrıcı tanıda hipokalsemi, poliensefalomalasi, toksikozis ve enterotoksemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi. Erken tedavi uygulanmadığı durumlarda, hayvanın kurtulma şansı oldukça azalır. Tedavide ilk adım sezeryan ve doğumla yavruyu almaktır. Doğumu başlatmak için hayvana 15-20 mg dexamethasone veya 10 mg dexametason + 10 mg prostaglandin F2 α kombinasyonu uygulanır. Ketonemiyi düzeltmek için, % 10-20'lik glikoz solusyonundan 250-500 ml, intravenöz yolla yavaş yavaş verilir. Eğer asidozis ve hipokalsemi varsa düzeltilir. İştahı stimüle etmek için B vitamin enjeksiyonu yapılır. Hayvana karbonhidratça zengin yemler verilir. Propylene glycol (15-30 ml, 12 saat arayla) veya sodyum propionate gibi glikoz prekürsörleri kullanılabilir. Propylene glycol fazla verilmemeli, aksi takdirde asidozis ve diyare şekillenebilir.

Diffüz Karaciğer Nekrozu

Sığırlarda diffüz karaciğer nekrozu, sporadik olarak idrar kesesi ve uterus gibi diğer organların Gram (-) enfeksiyonları ve sepsisemi sonucu gelişir. Hasta sığırlarda primer hastalık (Örn. mastitis) düzelmiş olabilir, ancak iştah normale dönmemiştir ve kilo kaybı devam eder. Güneş ışığına maruz kalan beyaz sığırlarda fotosensitizasyonun klinik semptomları görülebilir. Diffüz karaciğer nekrozunun diğer bir nedeni hepatotoksik kimyasal maddelerdir (Tablo 17-1).

Tablo 17- 1. Hepatotoksik Kimyasal Maddeler.

İLAÇ ADI	KULLANIM AMACI	DOZU	KARACİĞERDE MEYDANA GELEN LEZYONLAR
CCl ₄	Antiparaziter	10-40 mg/kg	Siroz, sentralobuler nekroz ve yağ dejenerasyonu
Hidrokarbon	İnsektisit	Türlere göre değişir	Karaciğerde nekrozlar
Klorür			
Pentoklorofenol	Herbisit	100-200 mg/kg	Sentralobuler Yağ dejenerasyonu
Karbondisülfid	Batisit	100 mg/kg	Hepatosellüler nekroz
Fenol	Ağaç koruyucu	30 mg/kg	Hemorajik sentralobuler nekroz
Demir	-	150 mg/kg	Portal nekroz
Bakır	-	Tür ve Mo alınımına bağlı	Hemolitik kriz ,portal nekroz
Fosfor	Rodentisit	1-4 mg/kg	Portal nekroz ve yağ dejenerasyonu
Tannik asit	-	20 mg/kg	Sentralobuler nekroz ve renal hasar
10-Paragat	Herbisit	4-10 mg/kg	Sentralobuler nekroz

Patogenez. Sendromun patogenezisi tam olarak bilinmemekle birlikte portal dolaşımdaki ve karaciğerdeki endotoksinlerin yol açtığı işemik hepatik nekrozun neden olduğu düşünülmektedir. Diffüz hepatik nekrozisin patogenezisi fokal hepatik nekroz ve telangiectazis'te bildirilenin aynı, fakat daha diffuzu olabilir. *Jensen*, sığırlarda sistemik endotoksemi sonucu hepatik hasar geliştiğini bildirmiştir. Meme, reproduktif sistem veya gastrointestinal sistemden endotoksinlerin sistemik absorpsiyonu büyük olasılıktır. Uzun süreli endotoksemi intrahepatik portal dolaşımda hasara ve kupfer hücrelerinde ve hepatositlerde toksik etkilere neden olur. Dolaşımdaki endotoksinlerin neden olduğu hasar ve trombozis hepatik işemiye yol açabilir. Karaciğer kupfer hücreleri endotoksin inaktivasyonu için ilk bariyerdir. Kupfer hücreleri, endotoksinlerin fagositozisiyle ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin salınımıyla hasara uğrayabilir. Karaciğer mononükleer fagositik sistemin hasara uğraması, hepatositlerin daha fazla hasarına yol açar. Karaciğerin önemli bir kısmı hasara uğrarsa, hepatik yetmezliğin klinik semptomları oluşur. Bazı vakalarda uzun süreli anoreksi şiddetli nekroze ilaveten hafif yağ infiltrasyonuna yol açabilir.

Semptomlar. Bazı vakalarda primer septik hastalıkla (Örn. mastitis, metritis) ilgili klinik semptomlar bulunabilir. Beden ısı ve nabız sayısı, sepsisemi sırasında önemli oranda artar. Bazı vakalarda uzun süreli anoreksi nedeniyle nabız sayısı normalin altında olabilir. Bazen ikterus ve fotosensitizasyon şekillenir.

Teşhis. Hepatik nekrozun teşhisi anamnez, klinik bulgular ve hepatik hastalıklarla ilgili laboratuvar bulguların değerlendirilmesi ve karaciğer biyopsi materyalinin mikroskopik muayenesi ile konur. Serum hepatik enzim konsantrasyonu (SDH, OCT, AST) önemli oranda artar. Şayet karaciğer yetersizliği şekillenmişse, BPS retensiyonu, serum bilirubin ve safra asit konsantrasyonunda önemli derecede artış gözlenir. Septik olaylara bağlı gelişen karaciğer hastalıkları, karaciğerin mikotik ve bakteriyel apsele ile karışabilir. Mikotik ve bakteriyel hepatik apse-

dasyonlarda, karaciğer yetmezliği ile ilgili klinik ve laboratuvar bulgular görülmez. Septik mastitis ve metritisli sığırlarda, diffüz hepatik nekrozla birlikte renal yetmezlik de (akut tubuler nekroz) gelişebilir. Hepatik yetmezlik, renal yetmezlikten klinik ve laboratuvar bulgularıyla çok kolay ayırt edilebilir. Kronik ağırlık kaybı ve karaciğer yetmezliği ile ilgili laboratuvar bulgular, sığırlarda kronik yağ mobilizasyon sendromunda da gözlenir. Kronik yağ mobilizasyon sendromunda ketonuri ve karaciğerin mikroskopik muayenesinde yağ depozitlerinin tesbit edilmesi ile hepatik nekrozdan ayırt edilir.

Karaciğer bozukluğu bulunan sığırlar üzerinde yapılan bir araştırmada, hepatosellüler nekroz, karaciğer fibrozisi, karaciğer tümeri ve amyloidozu bulunan vakalarda mitokondriyal glutamik oksaloasetik transaminaz (m-GOT) aktivitesi belirgin derecede artış gösterirken, hidropik dejenerasyon, fasiolozis ve karaciğer yağlanması bulunan vakalarda ise hafif artış gösterdiği belirlenmiştir. Akut karaciğer hasarının teşbitinde m-GOT ve m-GOT/t-GOT (total glutamik oksaloasetik transaminaz) oranı önemli bir indikatör olabileceği ifade edilmektedir.

Sığırlarda deneysel oluşturulan hepatik nekrozda GLDH ve SDH aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir. Yine koyunlarda deneysel olarak CCl₄ ve heksachlorophene ile oluşturulan karaciğer nekrozunda GLDH, SDH ve arginaz seviyelerinde artış belirlenmiştir.

Tedavi. Septik hastalıkların tedavisine ihtiyaç olduğu sürece devam edilmelidir. Antibiyotik gerekli olursa, hepatik lipidozisi artırdığından dolayı tetracycline'den sakınılmalıdır. Diet olarak yeşil yonca, propilen glikol zorunlu olarak verilmelidir. İntravenöz dekstroz verilebilir.

Sığırlar güneşe maruz bırakılmamalıdır. Geceleri meraya salınabilir. Hepatik yetmezlik bulunan sığırlarda prognoz genellikle şüpheli-iyidir.

Pyrrolizidine Alkoloid Toksikasyonu

Pyrrolizidin alkoloid toksikasyonu, pyrrolizidine alkoloid içeren bitkilerin sürekli ve uzun süre tüketilmesi so-

nucu meydana gelir ve karaciğer yetmezliği semptomları ile kendini gösterir. Her bitkinin karaciğer hastalığı oluşturma potansiyeli farklıdır. Çünkü, her bitki birkaç farklı alkaloid içerebilir. Bitkinin toksiteside yıl boyu değişiklik gösterebilir.

Başlıca pyrrolizidine alkaloidler ve bunları ihtiva eden bitkiler Tablo 17-2'de verilmektedir.

Tablo 17-2. Bitkilerin içerdiği pyrrolizidine alkaloidler

BİTKİLER	PYRROLİZİDİNE ALKALOİDLER
Senecio jacobraea	Tansy roswort
Senecio vulgaris	Graundsel
Senecio Longilobus	Graundsel
Amsinckia intermedia	Fiddleneck
Crotalaria spp.	Rattlebox

Etiyoloji ve Patogenezis. Yukarıda isimleri verilen alkaloidleri içeren bitkiler uzun süre tüketildiğinde karaciğerde bozukluk meydana gelir. Özellikle *Amsinckia* ve *Senecio* türü bitkiler daha toksik alkaloidleri içerir. Bir sığır ağırlığının % 1 oranında bu toksik maddeleri içeren bitkileri yalnız başına tüketirse birkaç gün içinde ölür. Diğer yemlerle birlikte ağırlığının % 15'i kadar bu alkaloidler içeren bitkileri yerse, birkaç ay içinde bozukluk ortaya çıkar. Bitkilerle alınan pyrrolizidine alkaloidler sindirildikten sonra barsaklarda emilir ve portal dolaşımına karaciğere gelir. Pyrrolizidin alkaloidler, karaciğerde oksidasyonla çok fazla toksik olan *pyrroler*'e dönüşür. Toksik *pyrroler* hızlı ve irreversible bir şekilde hepatositlere bağlanır. Özellikle DNA'lara bağlanarak normal mitoz bölünmeyi engellerler. Böylece, hepatositler bölünemez ve sitoplazmalarında çekirdek bulunmayan megalositozis, fibrozis ve safra yollarında hiperplazi gelişir. Bu maddelerin toksik etkileri birkaç ay içinde ortaya çıkar. Bu toksik *pyrroler*'in diğer bir etkisi de protein ve çekirdeklerle bağlanarak protein sentezinde aksamalara neden olmasıdır. Ayrıca, enzim sentezini de inhibe ederler. Aşırı dozlarda çok yoğun sentrilobuler nekrozlar oluştururlar. Sürekli hepatositlerin yıkımlanması ve fibröz doku üremeleri sonucu karaciğer fonksiyonunu kaybetmeye başlar. Karaciğer % 60-70 oranında fonksiyonunu kaybettiğinde, hepatik yetmezlikle ilgili klinik semptomlar ortaya çıkar. Fibröz doku şekillenen bölgelerde, hepatositlerde asla rejenerasyon şekillenmez. Portal hidrostatik basınç artması sonucu asites ve diyare şekillenir. Amonyak, karaciğerde üreye dönüşemediğinden dolayı, kanda seviyesi artar. Kan amonyak seviyesinin artması sonucu, hepatik ensefalopati şekillenir. Bunun yanında, barsaklarda klorofilin parçalanma ürünü olan filoeritrinin karaciğer tarafından metabolize edilememesi sonucunda fotosensitizasyon şekillenir.

Semptomlar. Pyrrolizidine alkaloid toksikasyonu sonucu gelişen karaciğer yetmezliğine bağlı klinik bulgular

meydana gelir. Beden ısısı, nabız ve solunum sayısı normal sınırlardadır. Hayvanda ağırlık kaybı, diyare, tenesmus gözlenir. Bazen rektum prolobe olabilir. Asitese bağlı ventral abdominal gerginlik şekillenir. Bazı vakalarda ikterus ve abort gözlenebilir. Hayvanda aşırı duyarlılık, depresyon ve ataksi gibi nörolojik bozukluklar ortaya çıkar. Bazen pododermatitis şekillenir. Diyare özellikle son dönemlerde görülür. Buzağılar pyrrolizidin alkaloid toksikasyonuna oldukça duyarlıdır. Koyun ve keçiler ise daha dayanıklıdır.

Laboratuvar Bulgular. Toksinlerin hepatositleri yıkımlamalarına bağlı karaciğere özgü enzimlerde artış gözlenir. SDH, OCT ve LDH₅ seviyeleri başlangıçta önemli ölçüde artar ve daha sonra normal sınırlara döner. Özellikle dejenerasyon portal bölge ve çevresinde ise, GGT ve ALP enzim seviyelerinde de artış şekillenir. Safra asit miktarları artar. Serum albumin seviyesi azalır. Direkt ve indirekt bilirubin seviyesi yükselir.

Karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik muayenesinde, pyrrolizidin alkaloidlere özgü fibröz doku artışı, safra yollarında proliferasyon ve megalositozis gözlenir. Fibröz doku artışı çoğunlukla portal bölgede oluşur.

Teşhis. Teşhis; anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular ve histopatolojik muayene ile yapılır. Hayvana pyrrolizidine alkaloid içeren bitkilerin verilmesi ve akut nörolojik bulguların görülmesi toksikasyondan şüphe ettirir. Kesin teşhis, laboratuvar muayene ve karaciğerin histopatolojik incelenmesi ile yapılır. Karaciğerin hepatoselüler enzimlerinde (AST, SDH, LDH, OCT) artış şekillenir. Safra kanallarının etkilendiği durumlarda, GGT enzim seviyesi yükselir. Karaciğer % 60'ın üzerinde fonksiyonunu kayıp ettiğinde, serum albumin, fibrinojen ve üre konsantrasyonu azalır. Kan amonyak, serum bilirubin ve safra asit seviyesi artar. BSP retensiyon süresi uzar. Karaciğer histopatolojik muayenesinde fibröz doku artışı, safra kanallarında proliferasyon ve megalositozis gözlenir.

Pyrrolizidin alkaloid toksikasyonu; koksidiyozis, kurşun zehirlenmesi, serebrokortikal nekroz, organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmeler, listeriozis gibi sinir sistemini etkileyen hastalıklarla karşılaşılabilir. Koksidiyozisten dışkıda ookistlerin görülmesi ile, kurşun zehirlenmesi ve serebrokortikal nekroz'dan iyi bir anamnez bilgi ve GGT enzim seviyesinin belirlenmesi ile ayırt edilir. Organik fosforlara bağlı toksikasyon perakut seyirlidir. Listeriozis'ten serebrospinal sıvı analizi ve karaciğer enzimlerinin ölçülmesi ile ayırt edilir. Zira, listeriozis'te karaciğer enzim seviyeleri artmaz.

Tedavi. Hepatoensefalopatiye neden olan pyrrolizidin alkaloid toksikasyonlarının prognozu genellikle kötüdür. Nörolojik semptomları ortadan kaldırmak için, fenolbarbital gibi sedatifler verilebilir. Hayvana semptomatik destekleyici tedaviler uygulanır. Bu amaçla, % 5-10'luk

dektroz solüsyonları intravenöz olarak verilir. A, B ve C vitaminleri enjekte edilir. Hayvana iyi kaliteli ve protein miktarı düşük yemler verilir. Karaciğerde yangıyı azaltmak için dexamethasone 20-40 mg total doz, 4-7 gün süreyle uygulanabilir. Bakteriyel enfeksiyonu önlemek için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır.

Aflotoksikozis

Aflotoksikozisde, aflatoksin içeren yemlerin yenmesi sonucunda karaciğer yetmezliği gelişir. *Aspergillus flavus*, *A. parvius* gibi mantarlar mısır, buğday veya pamuk tohumu çekirdeğinde mikotoksin üretirler. Genellikle aflotoksinler, akut veya kronik seyirli bir toksikasyona neden olur. Bu mikotoksinler içinde en toksik olanı, aflotoksin B₁ dir. Yemlerin uygun olmayan şartlarda ve şekilde depolanmaları sırasındaki kusurlar, ortamın ısı ve nem oranının fazla olması, aspergillus'ların toksin salgılamalarına zemin hazırlar. Alınan toksin miktarı ve süresi ile klinik patoloji arasında çok önemli bir korelasyon vardır. Akut aflotoksikozis şiddetli hepatik hastalık veya yetmezliğe neden olurken, kronik toksikozis daha çok ekonomik kayıplara neden olur.

Patogenezis. Aflotoksinlerin B₁, B₂, G₁ ve G₂ toksinleri vardır. Doğal olarak en çok rastlanan aflotoksikozis olayı, aflotoksin B₁ tarafından meydana getirilmektedir. Toksinlerin başlıca etkileri m-RNA ve DNA sentezini inhibe etmektir. Bunun yanında, bağışıklık sistemini de bozarak hayvanların direncini azaltır. Bu toksinler, safra yollarında hiperplazi, periportal fibrozis ve hepatik venlerde kısmi obstrüksiyonlara yol açarlar. Aynı zamanda, değişik derecelerde sentrilobüler nekroz ve dejenerasyonuna neden olurlar. Özellikle sentrilobüler nekrozlar şiddetli olduğu zaman, metabolik fonksiyonlarda bozukluklar gelişir. Buna ilişkin, karaciğer yetmezliğinin klinik bulgular ortaya çıkar. Kronik aflotoksikozis olaylarında ağırlık kaybı dikkat çeker. Hepatik fibrozis sonucu portal hipertansiyon şekillenir ve diyare meydana gelir. Aflotoksinler, plesantal bariyeri geçerek fötüsün karaciğerinde de bozukluklar oluşturur.

Semptomlar. Hastalık akut, subakut ve kronik tabiatla seyreder. Akut olaylarda klinik bulgular meydana gelmeden ölüm şekillenir. Bu hayvanlarda genel zaafiyet, iştahsızlık, depresyon, süt veriminde azalma, ataksi, diyare ve fotosensitizasyon gibi klinik semptomlar görülür.

Subakut olaylarda hematoma, hemoraji, kanlı diyare ve ikterus gibi klinik semptomlar görülebilir. Protrombin zamanı uzamıştır. Mukoz membranlarda peteşiyel kanamalar vardır. Asites oluşabilir.

Kronik vakalarda ise, ağırlık kazancı ve yemden yararlanmada azalma ve depresyon görülür.

Teşhis. Klinik ve fiziksel bulgular aflotoksikozisten kuşku duyurabilir. Özellikle, GGT ve ALP gibi safra kanallarına has enzimlerde artış gözlenir. Serum bilirubin ve

safra asit konsantrasyonu artar. Protrombin zamanı uzar. Aflotoksikozisin teşhisinde karaciğer biyopsi muayenesi faydalıdır. Kesin tanı, yem, ince barsak içeriği, karaciğer, böbrek ve yağ dokusunda aflatoksin düzeyinin belirlenmesi ile konur.

Tedavi. Spesifik bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Özellikle hepatik yetmezlik semptomları gösteren hayvanların tedavi şansı çok azdır. Bu hayvanların yediği yemler derhal kesilmelidir. Yerine yüksek oranda karbonhidrat ve orta derecede protein içeren yemler verilir. Destekleyici ve semptomatik tedavilerden yararlanılabilir.

Enfeksiyöz Nekrotik Hepatit

Nekrotik hepatit, başlıca koyunların akut enfeksiyöz hastalığı olup, bazen sığırlarda da görülür. Hastalığın etkeni *Clostridium novyi* tip B'dir. Hastalık perakut seyirli, karaciğerde nekrotik odaklarla karakterizedir. Hastalığın oluşumunda karaciğer kelebeklerinin çok büyük rolü vardır. Normalde toprakta bulunan *Cl. novyi* etkenleri gıdalarla alınır, barsak mukozasını geçerek hematojen yolla karaciğere yerleşir. Fasiolazis'te karaciğerde meydana gelen dejenerasyon sonucu etken vegetatif forma geçerek ürer ve toksin salgılayarak kısa sürede hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Hastalığa genelde 2-4 yaş arasındaki koyunlar daha hassastır.

Semptomlar. Hastalık, Mayıs ve ekim ayları arasında besi durumları iyi olan koyunlarda ani ölümlerle kendini gösterir. Hızlı seyirlidir. Hayvan aniden durgunlaşır, sürünün gerisinde kalır, yürüyemez, yere düşer ve kalkamaz. Bu dönemde, beden ısı 40-42 °C çıkar. Hayvan hiperestazik, solunum yüzlek ve hızlıdır. Bazı hayvanlarda çene altında ödemler şekillenir. Kısa süre içinde ölüm meydana gelir. Morbitide % 3-30, mortalite ise % 100'dür.

Sığırlardaki semptomlar, koyunlardakine benzer, yalnız hastalığın süresi koyunlara göre daha uzundur. Klinik olarak, şiddetli depresyon, isteksiz yürüyüş, deride soğuma, rumen hareketleri azalma gibi semptomlar gözlenir. Beden ısı normal veya normalin altındadır. Kalp atımları hızlanmış, sancı ve karaciğer perküte edildiğinde ağrı hissedilir. İshal ve periorbital ödemler meydana gelir.

Otopsi Bulguları. Karkas çok çabuk otoliz olur. Deri altı dokularda ödem, derinin iç yüzünde ve kasların fasiyalarında jelatinöz infiltrasyon bulunur. Deri yüzüldükten sonra hava ile temas ettiğinde siyah renk alır. Asıl bozukluk karaciğerdedir. Karaciğerde 2-3 cm çapında, bazen ceviz büyüklüğünde, gri-sarımtırak renkte, 3-5 mm eninde, koyu kırmızı alanla çevrili nekroz odağı görülür (Resim 17-2). Çoğunlukla nekroz odakları karaciğerin diyaframaya bakan yüzeyindedir. Kapsülleşmiş gibi görülen bu odak yerinden kolayca çıkarılabilir. Karaciğerde genç fasciola türlerini de görmek mümkündür. Perikardiyal, pleural ve peritoneal boşluklarda bol miktarda kanlı seroz sıvı birikimi dikkati çeker. Deri altı damarlarda di-

latasyon şekillenir. Akciğerde durgunluk ödemi vardır. Ölümünden kısa bir süre sonra karaciğer kirli saman sarısı rengini alır. Ayrıca dalak büyümüş, kadavra çok kötü kokulu ve dokular yeşil renk almıştır. Bunlara ilaveten, abomasum duvarında geniş yangı odakları, subkutan dokularda ve omuz kaslarında konjesyon görülür. Ölümünden birkaç saat sonra kadavra kokuşur.

Laboratuvar muayeneleri için, ölümünden sonra en geç 24 saat içinde aseptik olarak steril bir kavonoza materyal (imkan varsa mutlaka formol içinde) alınarak kısa süre içinde laboratuvara gönderilmelidir.



Resim 17-2. Nekrotik hepatit'te karaciğer yüzeyinde infarktüse bağlı nekrotik odaklar.

Teşhis. Hastalık genellikle çok hızlı seyreder ve kısa sürede ölümle sonuçlanır. Bu yüzden, klinik olarak teşhis etmek oldukça güçtür. Otopsi bulgularına göre teşhis konabilir. Kesin tanı için laboratuvar yöntemlerine başvurulmalıdır. Hastalık en çok enterotoksemi, yanıkara, antraks ve gazlı gangrenle karışırsa da bu hastalıkların kendine özgü klinik bulgularıyla ayırt edilebilir. Ancak kesin ayırımında mutlaka bakteriyolojik ve serolojik metodlara baş vurulmalıdır.

Tedavi. Etkili bir tedavisi yoktur. Sığırlarda hastalık koyunlara nazaran biraz daha uzun sürdüğünden kuşku durumlarında geniş spektrumlu antibiyotiklerden yararlanılabilir. Özellikle etken taşıyıcısı olan karaciğer kelekleri ile mutlaka mücadele edilmelidir.

Koruma. Aşılama ile hastalıktan korunulabilir. Aşılar kırkım ve kastrasyondan en az 1-1.5 ay önce, 21 gün arayla (2 ml, SC) iki kez, bir yıl sonra tek doz olarak (1 ml) uygulanır. Dört aylıktan küçük hayvanlara ve gebeliğin ilk üç ayından sonra, aşı uygulanmaz.

Basiller Hemoglobinüri

Basiller hemoglobinüri, sığırlara özgü, bazen koyun ve keçilerde görülen yüksek ateş, depresyon, hemoglobinüri, kanlı diyare, sarılık ve karaciğerde nekroz odakları ile karakterize, akut seyirli ve öldürücü toksemik bir hastalıktır.

Etiyoloji. Hastalığın etkeni *Cl. hemoliticum*'dur. Etken sporlu, hareketli ve aneoroptur. Etken hemoliz yapan toksin salgılar ve sporları oldukça dayanıklıdır (90 °C'de 30 dk içinde ölür). Bataklık ve sulu arazide bol bulunur. Hastalık nadir görülmekle birlikte, % 25'e varan ölümlere yol açmaktadır.

Bulaşma. Su baskınları, porter hayvanlar, taze et, köpek ve kuşlar enfeksiyonun yayılmasında önemli rol oynarlar. Hastalık en çok yaz aylarında, tropik ve subtropik iklim bölgelerinde bütün yıl boyunca görülür.

Patogenez. Bulaşık su ve yemlerle alınan etkenler, barsaklarda vegetatif forma dönüşerek mukozadan geçerek kana karışırlar. Vena porta yoluyla karaciğere gelir ve burada çoğalarak toksin salgılayarak bakteriyemi ve toksemiye yol açarlar. Portal venlerin subterminal kollarında tromboz oluşumu sonucu karaciğerde anemik enfarktüsler meydana gelir. Toksinin hemolitik fraksiyonu, hastalığın akut ve hemolitik anemi formunu oluşturur. Hastalık ilerledikçe eritrositler hemolize olurlar. Kan damarları cidarının zedelenmesi sonucu, kan damarlarından dokulara ve seröz boşluklara kan ve plazma sızar. Hemoliz sonucu açığa çıkan hemoglobin, böbreklere geçerek idrarla dışarı atılır.

Semptomlar. Hastalığın inkübasyon süresi 7-10 gündür. Hastalık hayvanlarda aniden başlayan iştahsızlık, durgunluk, yüksek ateş ile kendini gösterir. Mukozalar ikteriktir. Hayvanlar bazen merada ölü olarak bulunabilir. Süt verimi azalır, ruminasyon ve defakasyon durur. Hayvanda sancı, kamburluk ve tutuk yürüyüş dikkati çeker. Solunum yüzlek ve güçtür. Beden ısı 41 °C'ye kadar ulaşır ve ölümünden kısa süre önce düşer. Akciğerlerde ödem şekillenir. Dışkı sulu ve kanlıdır. İdrar şarap kırmızısı renginde ve köpüklüdür. Şiddetli anemi gelişir. Hastalar 36 saat içinde ölebilir. Gebelerde ölüm daha çabuk olur. Gebe olmayan ve erkek hayvanlar 3-4 gün yaşayabilir. Mortalite % 90'dır. Hastalığı atlatan hayvanlar portör kalır. Laboratuvar bulguda, lökositosis, hemolitik anemi ve hiperglisemi gözlenir.

Otopsi Bulguları. Ölüm sertliği çabuk şekillenir. Anemi, sarılık, deri altında ödem, karın ve göğüs boşluğunda kanlı sıvı birikimi dikkati çeker. Seröz zarlarda kanamalar, barsaklarda hemorajik yangı, karaciğerde büyüme ve anemik odaklar gözlenir. Bu odaklar açık renkte olup, çevresi kırmızı çizgi ile çevrilidir. Karaciğerdeki bu lezyonların çapı 5-20 cm kadardır ve hastalık için patognomiktir. Karaciğerin rengi koyulaşmış ve kıvamı yumuşamıştır. İdrar kesesi kanlı idrarla doludur. Böbreklerde yaygın peteşiyel kanamalar vardır ve rengi koyulaşmıştır.

Teşhis. Klinik bulgulara göre hastalıktan şüphe edilir. Otopside karaciğerde görülen lezyonlar teşhisi kolaylaştırır. Kesin teşhis, laboratuvar muayenesiyle olur. Serolojik testlerle portör hayvanlar eradike edilebilir.

Ayırıcı Tanı. Sığırlarda basiller hemoglobinuri; leptospirozis, piroplazmozis, anaplozmiosis, antraks, hematüri, pyelonefritis gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir. Koyunlarda ise buna ilave olarak Cu zehirlenmesinden ayırt edilmelidir.

Tedavi. Hastalık süresi kısa olduğundan tedavide başarı şansı azdır. Antitoksik serum (500-1000 cc.) ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yüksek dozda uygulanması faydalı sonuç verir. Antitoksik serum uygulanan hayvanlara bakır, demir ve kobalt preparatları verilerek anemi düzeltilmeye çalışılır. Şiddetli anemili hayvanlara kan nakli yapılır. Hastalığı atlatan boğalar en az bir ay tohumlamada kullanılmamalıdır. Aksi halde, karaciğer yırtılması sonucu ölüm meydana gelebilir. *Leptospira ile mix seyredebilir.*

***Koruma.** Hastalıktan korunmak için koruyucu aşılar yapılmalıdır. Aşılar bir yıl bağışıklık sağlar. Aşı koyunlara 5 ml, sığırlara 10 ml, on gün arayla iki kez subkutan olarak uygulanır.

Hepatik Tümörler

Hepatik tümörler, üç yaşından büyük sığırlarda rastlanır. Sığırlarda tümörlerin % 3-10'u karaciğer tümörleri oluşturur. Primer hepatik tümörler, hepatosellüler ve safra kanalları karsinomu, lenfosarkom ve hemangio sarkomdur. Barsaklardaki adenosarkomlarda karaciğere metastaz yapabilirler. Hepatosellüler ve safra yolları karsinomları, intrahepatik olduğundan birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Sığırlarda kolangio karsinomlara, hepatosellüler karsinomlardan daha fazla rastlanır.

Semptomlar. Sığırlarda karaciğer tümörleri üç yaşından büyük hayvanlarda daha fazla görülür. Genç sığırlarda sporadik olarak lenfosarkomlar görülür. Fakat nadiren karaciğer yetmezliğine neden olurlar. Karaciğer tümörlerinde, hayvanlarda klinik olarak ağırlık kaybı görülür. Şayet karaciğer yetmezliği gelişirse, ikter ve fotosensitizasyon gözlenir. İdrar biraz daha koyu olur ve bazen diyare şekillenir. Karaciğer yetmezliği olmaksızın gelişen ağırlık kaybı, tümörlere bağlı meydana gelir. Karaciğer yetmezliğinin nedeni, tümör kistleri tarafından safra kanallarının obstrüksiyon sonucu meydana gelmektedir. Bazen tümörlerin yaygın olmasına bağlı da yetmezlik gelişebilir. Karaciğer büyümüş ve 13. kostanın arkasında palpe edilebilir. Lenfosarkomalarda periferik lenf düğümleri hipertroftiktir. Hepatik karsinomlar, bazen akciğer ve peritoniuma da metastaz yaparlar.

Teşhis. Klinik ve laboratuvar bulgular ve karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesi ile yapılır.

Sığırların hepatosellüler ve safra kanalları karsinomlarında serum GGT, SDH, OCT ve AST enzim seviyeleri yükselir. Safra kanalları obstrüksiyonlarında direkt ve indirekt bilirubin konsantrasyonu artar. BSP süresi uzar ve lenfosarkom veya karsinomlarda anemi ve fibrinojen seviyesinde artış gözlenir.

Sığırlarda karaciğer büyümesi, çoğunlukla karaciğer karsinomu veya apsedasyonu, lipidozis ve vena kava kaudalisin trombozunda şekillenir. Bu üç bozukluk birbirinden anamnez, klinik bulgular ve hepatik enzimlerin belirlenmesi ile ayırt edilir. Hepatik lipidozis ve vena kava kaudalisin trombozunda, fotosensitizasyon görülmez. Yine hepatik tümörleri diğer karaciğer hastalıklarından ayırt etmede ultrasonografik muayeneden yararlanılabilir. Ultrasonografik muayenede; tümörler, granulomlar, infarksiyonlar ve multifokal fibrozisler hiperekojeniktir.

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesiyle konan teşhis daha güvenlidir. Sığırlarda karaciğer parankimlerinde vasküler hamartomalara rastlandığı bildirilmektedir.

HEPATOBİLİYAR HASTALIKLAR

Biliar Hastalıklar

Sığırlarda safra kanalları hastalıklarının klinik bulguları tam olarak bilinmemektedir. Safra kanalları obstrüksiyonları; safra taşları, karaciğer kelekleri, tümörler, abdominal yağ nekrozu ve suppuratif (irinli) kolesistitis'e bağlı olarak nadiren meydana gelir. Ayrıca, safra yollarında, adenom, adenokarsinom, papillom ve lenfosarkom gibi tümöral yapılar da obstrüksiyona neden olabilirler. Safra yollarının neoplastik obstrüksiyonu, deneysel laparotomi veya otopsi esnasında belirlenir. Şistaadenomlar being yapıdadır ve diğer organlara metastaz yapmazlar. Sığırlarda kolesistitis nadiren klinik semptomlara neden olur. Kuzu ve buzağılarda konjenital biliar atresi ve ikter görülebilir.

West ve Hogg, ağırlık kaybı, düşük süt verimi ve kronik intermittant diyare şikayeti ile gelen iki Shorthorn sığırdı postmortem muayene sonucunda kolestazise neden olan kalsiyum karbonat ve fosfat safra taşları (10 adet) belirlemiştir. Hepatobiliyar hastalıklarda safra salgısı barsaklara verilemediğinden, kan dolaşımına karışır.

Semptomlar. Klinik olarak, anoreksi, gastrointestinal stazis, ağırlık kaybı, kronik intermittant diyare ve karaciğer perküsyonunda hafif ağrı gözlenir. Şiddetli yangı ve obstrüksiyonlarda sarılık gözlenir. Gayta yumuşak ve açık renktedir.

Teşhis. Biliar hastalıklarının teşhisi, biyokimyasal test ve laparotomi ile safra yollarından alınan aspire sıvı kültürüyle konur. Sığırların intra ve ekstrahepatik kolestazisinde serum GGT, 5'-NT ve LAP (lösine aminopeptidaz) enzim aktiviteleri artar. Hepatobiliyar hastalıklarda serum safra asit konsantrasyonunda önemli artış şekillenir. Safra kanalı obstrüksiyonlarında konjuge (direkt) bilirubin seviyesi önemli derecede artar. Sığırların değişik karaciğer bozukluklarının prognozunu belirlemede serum safra asit konsantrasyonlarını ölçümleri, iyi bir prognostik indekstir. *West*, hepatobiliyar hastalıklı sığırlar üzerinde yaptığı bir araştırmada, hastalığın derecesi ve hepatik

fonksiyonun belirlenmesinde serum safra asit ölçümlerinin uygun ve güvenilebilir bir yöntem olduğunu bildirmiştir.

Serum veya plazma safra asitlerinin, ruminant karaciğer hastalıklarının teşhisinde önemli yeri vardır. Özellikle karaciğer fonksiyonu ve hastalığın derecesini belirlemede safra asitleri önemlidir. Ancak, sığırlarda serum safra asit konsantrasyonlarının farklılık göstermesi de bir dezavantajdır. Şayet serum safra asit konsantrasyonunda belirgin derecede bir artış varsa, şiddetli safra kanalları bozukluğu veya portosistemik şant'tan şüphe edilebilir.

Kronik Cu toksikasyonu, safra kanalları ligatüreli ve deneysel ketozis oluşturulan koyunlarda, plazma safra asit konsantrasyonunun önemli oranda arttığı ve karaciğer hasarının yaygınlığının ve tipinin, belirlenmesinde safra asitlerinin, total bilirubinden daha fazla sensitiv bir indikatör olduğu ortaya konmuştur. Safra kanalları ligatüre edilen koyunlarda total bilirubin (3 koyunda) ve serum safra asit (bütün koyunlarda) seviyeleri ilk günde belirgin derecede artış göstermiştir. Bunun yanında, AST, GGT, ID ve GDH aktivitelerinde önemli oranda yükselme belirlenmiştir.

Tedavi. Kolestitis ve suppuratif kolangitisin tedavisinde, safra kanallarında aktif olan ilaçların seçilmesi gerekir. Tetracyclin ve eritromycin safrada, serumda göre daha yüksek konsantrasyona ulaşır. Ampicillin ve amoxacillin kolangitis ve kolestitisten şüpheli vakalarda uygun antibiyotiklerdir.

Fasiolazis

Fasciola hepatica, sığır ve koyunlarda en fazla rastlanan trematot'dur. Zeytin yaprağına benzemesinden dolayı *Yaprak Kelebeği* adı da verilmektedir. Gevişenlerin karaciğer ve safra yollarında yaşar. Ara konakçıları değişik olmakla beraber, ülkemizde *Limnea trunculata* isimli tatlı su sümüklüleridir. Fasiolozis önemli ekonomik kayba yol açar. *F. magna*, *F. gigantica* ve *Dicrocoelium dentricum* türleri de azda olsa karaciğerde infeksiyona neden olur.

Fasciola hepatica enfeksiyonlarının patojenitesi, karaciğere gelen ve safra yollarında olgunlaşan parazit sayısına ve konakçının immünitesine bağlı değişir. Hastalık bazen çok şiddetli seyredebilse de, bu parazitten ötürü ekonomik zararlar, zaafiyet, süt, et ve yün kaybına neden olan subklinik enfeksiyonlar daha fazla görülmektedir.

Patogenez. Meralardaki otlarla birlikte alınan metaserkerler, gastrointestinal duvarı delerek karın boşluğuna göç ederler. Buradan da karaciğerin ventral lobuna yerleşirler (7 gün içinde karaciğere ulaşır). Karaciğerde önemli derecede parkimal dejenerasyona ve hemorajilere yol açarlar. Olgun parazitler, safra yolların da obstrüksiyona ve progressif periportal fibrozise neden olurlar. Erişkin

parazitlerin karaciğerde meydana getirdikleri akut, travmatik ve hemorajik hepatitis sonucu, bu organın kapsülü yırtılmakta ve periton boşluğunda hemoraji meydana gelmektedir.

Kronik fasiolazis, anemi ve karaciğer sirozu ile kendini gösterir. Hayvanda kronik ağırlık kaybı, hipoproteine mi ve ödemler şekillenir. Karaciğer kelekleri göç esnasında beraberinde *Cl. novi* ve *Cl. heamoliticum*'u da taşıyarak akut toksemiye yol açabilirler.

Akut Fasiolazis. Bu tip fasiolazis, klinikman travmatik bir hepatitistir. Ölüm bazen ani olarak şekillenir. Bu durumdaki koyunlar, ekseriya sternum üzerine yatmış ve burunları toprağa temas etmiş halde, karakteristik bir şekil gösterirler. Daha az akut olaylarda ise, hasta hayvanlarda iştahsızlık, durgunluk, sürüden ayrı kalma ve yürümeye zorlandıkları zaman çabuk yorulma görülür. Bitkinlik git tikçe artarak, hayvanlar yere yatarlar ve sonunda ölürl er. Karın bölgesinde sıvı toplanır. Karaciğer bölgesinin dıştan palpasyonunda, ağrı ortaya çıkabilir. Akut fasciolasis, sığırlarda nadir görülür. Akut forma koyunlarda daha fazla rastlanır.

Akut fasciolasis'li hayvanların otopsilerinde, karın boşluğunda kanlı bir sıvı bulunur. Karaciğer büyümüş, hemorajik ve gevrekli. Karaciğerin yüzeyinde, fibrin membranları görülür ve genel olarak fibrinli bir peritonitis dikkati çeker. Karaciğer genç keleklerin göç izlerini gösteren kabartılarla doludur. Karaciğerin kesit yüzüyü sıkıldığında, genç keleklerle kolayca rastlamak mümkün olur (Resim 17-3).

Subakut Fasiolazis. Organizmaya giren metaserkerlerin sayısı, akut fasiolazis'i meydana getirecek miktarda olmazsa, subakut form şekillenir. Bu durumda, karaciğer koyu kahverenginde olup, serozası kalınlaşmış ve yüzeyi pürüzlü görünümündedir. Akut formda olduğu gibi, subakut olaylarda belirgin bir hepatitis şekillenmez. Genç *F. hepatica*'lara safra kanallarında rastlanır. Safra yollarında siroz başlamış, fakat kronik formda olduğu gibi henüz tam olarak genişlememiştir. Subakut form, genel zaafiyet, anemi ve halsizlikle kendini belli etmektedir. Bazen ödem de şekillenebilir.

Kronik Fasiolazis. Akut fasiolazis'ten kurtulan hayvanlarda, 6-8 hafta içinde anemi gelişmeye başlar. Koyunların yünleri, kuru ve kolay kırılır bir hal alır ve dökülür. Çene ve bazen de göz kapakları altında, göğüs ve karın bölgelerinde hidremik ödem görülür. Özellikle, iyi beslenmeyen koyunlarda, kilo kaybı, dişilerde süt veriminde azalma veya kesilme meydana gelir. Şiddetli vakalarda, hasta meydana gelen aneminin şiddetinden dolayı ölürl er. Koyunlarda en çok kronik form görülür.

Otopside, yaygın biliar siroz dikkati çeker. Karaciğer paranzimi fibrotik ve serttir. Büyük safra kanalları kalınlaşmış ve fibröz yapı gösterir. Safra kanallarının yapılı kesitlerinde, çok sayıda *F. hepatica* taşıdıkları görülür.

Rafoxanide. Koyun ve sığırlara 7.5 mg/kg dozunda kullanıldığında erişkin kelebeklere % 99, 6 haftalık kelebeklere % 98, 4-5 haftalık genç kelebeklere ise % 50-90 oranında etkilidir.

Nitroxylin. Sığırlara 10 mg/kg dozunda kullanıldığında erişkin kelebeklere % 100, koyunlarda 15 mg/kg dozunda uygulandığında, 4 haftalık ve daha yaşlı kelebeklere % 90 etkilidir.

Triolorbendazol. Hem larvalara hem de olgun parazitlere karşı etkilidir.

İvomec-F. Kelebeklere karşı oldukça etkili olan bir preparattır. 1 ml/ 50 kg dozunda uygulanır.

Netobimin. 20 mg /kg dozunda olgunlara etkilidir.

Koruma. Fasiolazis mücadelesinde en radikal önlem, ara konakçıların ortadan kaldırılmasıdır. Meralardaki sümüklü böcekleri molluskusit ilaçlarla imha etme programları uygulanmalıdır.

Merada bulaşmayı minimal düzeye indirmek için; (1) meraya yabancı hayvan sokulmamalı, (2) merada otlayan bütün ruminantların her yıl belirli zamanlarda flukusit ilaçlarla ilaçlanmalı, (3) hayvanlar ilkbaharda meraya çıkarken ikinci bir ilaçlama yaparak, karaciğerde mevcut olabilecek ergin parazitlerin imha edilmesi sağlanmalı, (4) yaylacılık şeklinde otlatmanın teşvik edilmeli ve (5) yaz sonları ve sonbahar aylarında hayvanlar tehlikeli meraya (taban suyu yakın çayırlar, suyu çekilmeye yüz tutmuş bataklık meralar, su birikintileri ve göllerin kenarları) sokulmamalıdır.

Fasciola gigantica

Yurdumuzda, küçük ve büyük ruminantlarda yaygın olarak bulunur. Şeklinden dolayı parazite *Kıl Kelebeği* adı verilir (Resim 17-5). Parazite ruminantların karaciğerinde bazen yalnız, bazen de *F.hepatica* ve *D.dentriticum*'la beraber rastlanır.

Şiddetli enfeksiyonlarda, hayvanlarda akut ve ciddi bir hemoraji, mukozalarda solgunluk, durgunluk ve iştahsızlık görülür.

Fasciola gigantica ile enfekte koyunların, hemogramda görülen en önemli değişiklik eozinofili'dir. Hematokrit değerinde ve hemoglobin konsantrasyonunda azalma, enfeksiyonun 10-13. haftalarından itibaren görülür. *F.gigantica* invazyonlarında ölümler, iç kanama ve sepsisemiden dolayı olur. Bu trematoda karaciğerden başka, bazen periton boşluğu, akciğerler, diyaframa ve Vena porta çeperindeki hematomlar içinde de rastlanmaktadır.

Tedavisinde, *F.hepatica* 'da kullanılan antihelminetikler etkilidir.



Resim 17-5. Erişkin fasciola gigantica.

Dicrocoelium dentriticum

Lanset biçiminde olan *Dicrocoelium dentriticum*, birçok hayvan türlerinin safra kanalları ve safra keselerinde yaşamaktadır. Başlıca koyun, keçi, sığır, manda, at, domuz, geyik, köpek, tavşan nadiren insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ülkemizde yaygın olarak görülmektedir.

Dicrocoelium dentriticum'un gelişmesinde, iki ara konakçı vardır. Bunlardan birincisi, Halix, Helicella, Zebrina, Cionella cinslerine bağlı olan kara sümüklüler, ikincisi ise, Formica cinsine bağlı karıncalardır.

Ülkemizde *Kum Kelebeği* adıyla da (Resim 17-6) tanımlanan bu trematodun önemi, karaciğerin diğer parazitleri; *Fasciola hepatica* ve *F. gigantica*'dan, daha azdır. Bunun başlıca nedenleri, *F. hepatica* ve *F.gigantica*'dan daha küçük olması, kütikülasının düz olması ve araştırmacılara göre de, karaciğer paranzması içinde, göç döneminin bulunmamasından ötürüdür. Bununla beraber, zaman zaman bu parazitten ötürü, ölümlerde meydana gelmektedir.

Dicrocoelium dentriticum'un patogenezi, *F.hepatica* ve *F.gigantica*'dan daha az şiddetlidir. Ancak, ağır enfeksiyonlarda, belirli patolojik değişiklikler kendini göstermektedir. Bu durumda, *F.hepatica* da olduğu gibi, genel zafiyet, ödem, anemi ve enteritis gibi klinik semptomlar dikkati çeker.

Patolojik değişiklikler, enfeksiyonun şiddeti ve süresi-nin uzunluğu ile ilgili olarak artmakta ve sonuçta karaciğerde dikkati çeken bir sirozis tablosu oluşmaktadır. Karaciğer yüzeyinde nedbeler oluşmakta ve fazla dicrocoelium'dan ötürü, safra kanalları önemli oranda şişer. Öncelikle portal triadlarda fibrozis oluşmakta, bundan sonra ise interlobuler ve perilobuler şekilde ilerleyerek,

Sığırlarda kronik fasciolazis'in gelişimi yavaştır. İştahsızlık, mukoz membranlarda anemi, kilo alamama ve ineklerde süt veriminde % 50'ye varan azalma gözlenir. Sığırlar *F. hepatica*'ya, küçük ruminantlardan daha dayanıklıdır. Bunun başlıca sebebi, doku reaksiyonlarının daha şiddetli ve belirli olmasıdır. Buna ilaveten, yaş ilerledikçe hayvanlarda direnç de artar, gençlerde ise enfeksiyon daha ağır seyreder.

Fasiolazis'in meydana getirdiği hepatitise ilaveten, organizmada latent formda bulunan bazı mikroorganizmaların, karaciğere taşınarak aktif hale gelmesi ve dolayısıyla sürü halinde toplu ölümlerin meydana gelmesi de çok önemli bir olaydır. Paratifo, salmonellozis, *E. coli* enfeksiyonları, nekrotik hepatitis ve diğer clostridial etkenler bu hastalıklar arasında sayılabilir. Bu hastalıklar arasında özellikle nekrotik hepatitis, yurdumuzda sıkça görülen ve önemli oranlarda ölümlere neden olan bir enfeksiyöz hastalıktır.

Teşhis. Klinik semptomlar, fasciolazis'ten şüphe ettirir. Kesin teşhis, dışkıda sedimentasyon metodu ile parazit yumurtalarının görülmesi (Resim 17-4) ya da otopsi sonucu, karaciğerde erişkin parazitleri görmekle konur. *F. hepatica* serolojik olarak ELISA veya DOT-ELISA testi ile belirlenebilir. DOT-ELISA ile enfeksiyondan 2-4 hafta sonra antikor belirlenebilir. Kronik fasciolaziste serum GGT enzim seviyesi önemli oranda artar.



Resim 17-3. Erişkin *Fasciola hepatica* ve karaciğerde meydana getirdiği lezyonlar.



Resim 17-4. *Fasciola hepatica* yumurtası.

Tedavi. Fasiolazis'in sağtımında kullanılan modern antihelmentiklerin hepsinin oldukça geniş tolerans sınırı vardır. Bu antihelmentiklerin bazıları, sadece erişkinlere etkili iken, bazıları hem larvalara hem de erişkinlere etkilidir. Sistematik fasciolazis mücadelesinde zamanlama önemlidir. Hayvanlar sonbaharda meradan alınıp ahır yemlemesine geçilirken, parazit bulunup bulunmadığı düşünülmeksizin, sanki hepsinde parazit varmış gibi, bütün sürü ilaçlanmalıdır. Bu ilaçlamada, sadece ergin parazitlere etkili dozlarda ilaçlama yapılacağı gibi, tercihen genç parazitlere de etkili olan dozlar uygulanabilir. Aradan 1.5-2 ay geçtikten sonra yeniden bir ilaçlama yapılırsa, bu şekilde genç olan parazitler de elimine edilmiş olur.

Ilıman bölgelerde yılın her mevsiminde hayvanlar invazyona maruz kalırlar ve devamlı bulaşık meralarda oturlar. Bu gibi bulaşma riski yüksek olan bölgelerde, sonbahardaki (Eylül-Ekim) ilaçlamayı takiben, iki ay aralıkla, 3 defa ilaçlama tavsiye edilir.

Fasciola hepatica'nın tedavisinde kullanılan antihelmentik ilaçlar;

Hexachlorethane. Sığırlarda 220 mg/kg dozda, üç veya dört doz uygulandığında erişkin kelebeklere çok etkilidir. Koyunlarda hayvan başına 20-30 gr dozda kullanılır.

Hexachlorophene. Hem sığır, hem de koyunlarda etkilidir. Koyunlarda 15-20 mg/kg dozda, oral veya S.C. yolla kullanılır. Akut fasciolazis'te 40 mg/kg dozunda kullanılmalıdır.

Menichlophalon. 4-8 mg/kg dozda, hem genç hem de erişkin fasiola'lara etkilidir.

Albendazole. Karaciğer keleklerine oldukça etkilidir. Koyunlarda 7.5 mg/kg, sığırlara 15 mg/kg dozunda kullanılır.

Clorsulon. 7 mg/kg dozunda *F. hepatica*'ya karşı % 99 oranında etkilidir.

Oxyclozanide. Koyunlarda 15-20 mg/kg dozunda, sığırlarda 10-15 mg/kg dozunda kullanıldığında, erişkin *F. hepatica*'lara çok etkilidir. Koyunlara 45 mg/kg dozda, üç kez uygulandığında, genç kelebeklere etkilidir. Bu nedenle akut fasciolazis'te kullanılır.

portal siroza benzer bir hal almaktadır. Safra kanallarının glanduler epitelyumunda, belirli bir proliferasyon meydana gelir.



Resim 17-6. Erikin *Dicrocoelium dendriticum*'lar.

Teşhis. Dışkının sedimentasyonu sonucu, mikroskopi muayene ile yumurtanın görülmesi ya da otopsi sonucu karaciğerde paraziti görmekle konur.

Tedavi. Hetolin (20-25 mg/kg) çok etkilidir. Bu trematoda karşı kullanılan ikinci etkili ilaç ise thiabendazol dur. Thiabendazole 150-300 mg/kg dozunda kullanılır.

Kist Hidatik

Köpeklerin ince barsağında yaşayan *Echinococcus granulosus* yumurtaları tarafından meydana getirilen, tüm iç organlarda ve karaciğerde kistler oluşturmasıyla karakterize zoonoz bir hastalıktır.

Kiste başta koyun olmak üzere, sığırlar ve insanlarda rastlanır. Ekinokok kistlerinin % 75'i karaciğerde, % 25'i akciğerlerde yerleşmektedir. 1-2 yaşlı hayvanlarda sık rastlanır.

Karaciğerdeki su keseleri, küçük çapta ve az sayıda olduğunda, herhangi bir klinik semptoma yol açmazlar. Çok büyük çaptaki ekinokok keseleri sığır ve koyunlarda zayıflama, sindirim bozuklukları, sarılık ve karında şişkinlik meydana gelir. Ayrıca, keseler çok büyük ve fazla sayıda olduğunda, diyaframaya basıncı yaparak solunum güçlüğüne neden olabilir.

Görülen semptomlar, hastalıktan şüphe uyandırır. Kesin tanı immunolojik, hemaglutinasyon, floresans antikor testleri ve radyolojik muayenelerle konulabilir.

Tedavisi yoktur.

KARACİĞERİN VASKÜLER HASTALIKLARI

Vasküler karaciğer hastalıklarını, kalp yetmezliği nedeniyle gelişen ve generalize hepatomegaliyle seyreden karaciğerin kronik pasif konjesyonu, hepatik veya portal ven trombozu, genç hayvanlarda görülen konjenital bir bozukluk olan portosistemik şant ve nadir olarak görülen arteriovenöz fistüller oluşturur.

Kalp yetmezliğine bağlı gelişen kronik pasif konjesyon sonucunda hepatik sentral venler ve sinüzoidler dilate olur. Bunun sonucunda hepatomegali gelişir.

Portosistemik Şant

Portosistemik şant ruminantlarda ender olarak görülür. Portosistemik şant, fetal hayatta mevcut olan vönöz şantların post natal dönemde tam kapanamaması sonucu portal ven ile vönöz sistem arasında anastomozun oluşması olayıdır. Bu durumda portal kanın bir kısmı karaciğere uğramadan direk sistemik dolaşıma katılır. Normalde karaciğerde etkisiz hale getirilen enterik toksinler (özellikle amonyak, merkaptan, indol) sistemik sirkülasyona katılarak ensefalopatiye neden olurlar. Bu esnada karaciğerde atrofi gelişir. Çünkü, barsak ve pankreastan derivate olan hepatrofik faktörler, karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olurlar.

Portosistemik şant konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital şant çoğunlukla ekstrahepatik veya intrahepatik olarak tek şant halinde gelişebilir. Özellikle, ekstrahepatik şant daha yaygın olarak görülür. Edinsel olarak, karaciğer hastalığında portal dolaşıma karşı rezistans artışına bağlı gelişen portal hipertansiyon sonucunda, multiple şantlar oluşabilir.

Portosistemik şant bir yaşından küçük hayvanlarda görülür. Hepatik ensefalopatiye bağlı nörolojik semptomlar oluşur. Hayvanlarda kötü kondüsyon, büyüme geriliği, anoreksi, depresyon ve bazen diyare görülür. İleri dönemlerde davranış bozukluğu, ataksi, bakar körlük, nöbetler ve koma şekillenir.

Klinik ve laboratuvar bulgular ve radyografik muayene ile konur. Kan amonyak seviyesi yükselirken (300 mmol/l' nin üzerine çıkar), üre seviyesi azalır. Serum safra asit konsantrasyonu önemli oranda artar. Hipoproteine mi, hipoglisemi, hipoalbuminemi ve hipokolesterolemi gözlenir. Portosistemik şantı belirlemek için amonyak tolerans testi yapılır (Bakınız Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhise). Portosistemik şant en iyi radyografik muayene ile belirlenebilir. Radyografik muayene ile hem karaciğerin hacmi, hem de şant (anastomoz) bölgesi belirlenebilir. Portosistemik şantta, karaciğer enzimlerinin belirlenmesinin kayda değer bir önemi yoktur. Ultrasonografik muayeneyle şant belirlenebilir.

İki buzağıda konjenital portokaval şant belirlenmiştir. Portokaval şantlı buzağıda depresyon, tenesmus ve hiper-