

## Köpeklerde Akut ve Kronik Karaciğer Toksikasyonlarında Serum Nitrat ve Nitrit Düzeyleri Üzerine Araştırmalar

Yakup AKGÜL Mehmet KARACA  
Abdullah KAYA Hasan Altan AKKAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, VAN

**Özet:** Akut ve kronik karaciğer hasarlarında artan nitrik oksit nedeniyle organizmadaki serum nitrat ve nitrit düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir. Bu çalışmada karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) vermek suretiyle oluşturulan akut ve kronik karaciğer toksikasyonlarında serum nitrat ve nitrit değerlerini saptamak ve bunların karaciğer hasarının şekillendiği olgularda tanıdaki önemlerini araştırmak amaçlanmıştır. Araştırmada değişik yaş ve cinsiyette, toplam 14 köpek (birinci grupta 6, ikinci grupta 8 köpek) kullanılmıştır. Deneme öncesi tüm köpeklerden kontrol amacıyla kan alındı. Serum nitrat ve nitrit değerlerini belirlemek için akut toksikasyon oluşturulan birinci grup köpeklerde; 12., 24., 48., 72., 96., 120. ve 144. saatlerde serum örnekleri alınırken, kronik toksikasyonun oluşturulduğu ikinci grup köpeklerde ise 45. ve 90. günlerde serum örnekleri alınmıştır. Gerek akut ve gerekse kronik toksikasyonun oluşturulmasından sonra tespit edilen serum nitrat ve nitrit değerlerinin deneme öncesi saptanan (kontrol) nitrat ve nitrit değerleri ile karşılaştırıldığında; meydana gelen farkların bir değer dışında (144. saat akut toksikasyon nitrat değeri) diğer bütün değerlerde istatistiki bakımdan önemli ( $p<0.05$ ) olduğu görülmüştür. Bu bulgularla köpeklerin karaciğer hastalıklarında nitrik oksit düzeyinin artacağı ve buna bağlı olarak da serum nitrat ve nitrit düzeyinin yükseldiği, bunun da bu tür hastalıkların tanısında, tanıyı destekleyici diğer karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte önemli bir kriter olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek, karaciğer, nitrit, nitrat.

## Studies on Serum Nitrate and Nitrite Concentrations in Acute and Chronic Liver Intoxication in Dogs

**Abstract:** Serum nitrate and nitrite levels have been reported to increase in acute and chronic liver damages because of increase in nitric oxide. In the present study, serum nitrate and nitrite concentrations were aimed to determine in the dogs acutely or chronically toxicated with CCl<sub>4</sub>. It was also aimed to determine the importance of nitrate and nitrite levels in the diagnosis of liver damages. In the present study 14 dogs (6 dogs in first group, 8 dogs in second groups) in different age and sex were toxicated with CCl<sub>4</sub> acutely in the first group and chronically in the second group. Blood samples collected from all dogs control. Then the samples samples were collected at 12, 24, 48, 72, 96, 120 and 144<sup>th</sup> hours after toxication in the first group and 45, and 90<sup>th</sup> days after toxication in the second group. In both groups, when nitrate and nitrite levels compared with the control values (0 time) significant differences ( $p<0,05$ ) were seen except the values obtained at 144<sup>th</sup> hours in the acute toxication group. These findings suggest that, nitric oxide levels increase in dogs with liver disease. Determination of nitrate and nitrite may also be a useful tool together with other liver function tests in the diagnosis of liver disease.

**Keywords:** Dog, liver, nitrite, nitrate.

## GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) çeşitli araştırmalara konu olan ve bilhassa endotel hücreler, makrofaj, nöron, düz kas hücrelerinde sentez enzimi yardımıyla L- arjininden sentez edilen biyolojik bir mediyatördür. NO, oksijenle reaksiyona girerek aktif olmayan nitrat ve nitrit moleküllerini meydana getirmektedir. NO ve oksidasyon ürünleri hücrelerin hayati fonksiyonlarını devam ettirmeleri için ne kadar zorunlu ise, fazla miktarda ortaya çıkmaları halinde de hücreler için o kadar zararlı bir etkiye sahiptirler. Çeşitli patolojik durumlarda (septik şok, diyabet, Alzheimer hastalığı, nörodejenerasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, transplantasyon materyalinin reddi ve kronik inflamasyon) bu moleküllerin daha yoğun olarak açığa çıktıkları ve bazı hastalıkların tanısında destekleyici parametreler olarak önemli oldukları son yıllarda yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur. Bu arada konu ile ilgili olarak gerek insanlarda ve gerekse bazı laboratuvar hayvanlarında serum nitrik oksit ve bunun oksidasyon ürünü olan nitrat ve nitrit düzeyleri üzerinde daha önce yapılmış araştırmaların olduğu tespit edilmiştir (1-8). Ancak köpeklerdeki karaciğer hastalıklarında nitrat ve nitrit düzeyi ile ilgili olarak yapılmış herhangi bir ayrıntılı çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu konuda Rolla ve ark. (9) yaptıkları bir araştırmada kronik karaciğer sirozu tanısı konulan hastalarda; serum nitrat ve nitrit değerlerinin tespit edildiğini ve bu değerlerin istatistiki açıdan da önemli olduğunu saptamışlardır.

Moriyama ve ark. (8) hepatoseluler karsinomlu, kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada plazma nitrat nitrit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Türkdoğan ve ark. (10) karaciğer sirozlu 12 hastada serum nitrit düzeyinin ortalamasını 2.064 ppm, serum nitrat seviyesini ise ortalama 9.203 ppm olarak belirlediklerini ifade etmişlerdir. Bu değerlerden serum nitrat seviyesinin istatistiki bakımdan önemli, fakat nitrit değerlerinin istatistiki bakımdan önemli olmadığını tespit etmişlerdir. Araştırmacı nitrat düzeyinde saptanan bu yükselmelerin siroz ve portal hipertansiyonda endojen nitrik oksit sentezinin artmasının bir göstergesi olarak değerlendirdiklerini

bildirmişlerdir.

Sirozlu 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise Angeli ve ark. (11) kan serum nitrit değerlerini  $33.4 \pm 5.0$ , nitrat değerlerini ise  $49.3 \pm 7.3$  mmol olarak belirlemişlerdir. Bu değerlerde oluşan farkın istatistiki bakımdan da  $p < 0.05$  güven eşiğinde önemli olduğunu saptamışlardır.

Chu ve ark. (12) ratlarda deneysel olarak endotoksin vererek oluşturdukları siroz olgusunda; plazma endotoksin seviyesi ile nitrat ve nitrit düzeyi arasında pozitif bir korelasyonun varlığını saptadığını bildirmişlerdir.

Chu ve ark. (13) sağlıklı, sirozlu ve asitesli sirozlu olmak üzere üç grup rat üzerinde yaptıkları başka araştırmada ise nitrat/nitrit düzeylerinin sırasıyla  $2.7 \pm 0.5$ ,  $5.6 \pm 1.3$ ,  $8.3 \pm 2.2$  nmol/ml olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada köpeklerdeki akut ve kronik karaciğer toksikasyonlarında serum nitrat ve nitrit düzeylerini belirlemek ve bunların karaciğer hastalıklarının tanısındaki önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu araştırmada 10-20 kg canlı ağırlıkta, her iki cinsten 14 adet melez köpek kullanıldı. Köpeklere kuduz aşısı (Defensor, Pfizer) yapıldı. Endo ve ektoparazitlere karşı ilaçlandı (Ivermectin, Topkim). Köpeklerde deneme süresince türlerine uygun gıdalar verildi ve önlerinde devamlı temiz su bulunduruldu. Denemeye alınan tüm köpeklere deneme süresince lokal etik kuralları uygulandı.

Deneme öncesinde bütün köpeklerden alınan kan örnekleri 15 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3500 devirde santrifüj edildi. Kandan elde edilen serum örnekleri nitrat ve nitrit yönünden kontrol edildi.

Denemeye alınan köpekler iki gruba ayrıldı. Birinci grup 6, ikinci grup 8 köpekten oluştu. Birinci gruptaki köpeklerde akut toksikasyon (14) oluşturmak için tek dozda karbontetraklorür kg canlı ağırlığa 1.5 ml (1.5 ml/kg), ikinci gruptaki köpeklere ise kronik toksikasyon oluşturmak için (15) karbontetraklorür solüsyonundan canlı ağırlığa 1 ml (1 ml/kg) hesabıyla haftada iki kez, üç ay süreyle oro-gastrik sonda yardımıyla içirildi. Bu uygulamalar sonunda

akut ve kronik karbontetraklorür toksikasyonu oluşturuldu.

Birinci grupta yer alan hayvanlardan toksikasyon başlamasından sonraki 12., 24., 48., 72., 96., 120. ve 144. saatlerde kan örnekleri alınarak serumları çıkartıldı ve zaman kaybedilmeden nitrat ve nitrit yönünden ölçümleri gerçekleştirildi.

Kronik toksikasyonun oluşturulduğu ikinci grup köpeklerde ise denemenin 45. ve 90. günlerinde yöntemine uygun olarak kan örnekleri alınarak serumları çıkartıldı ve yine aynı şekilde zaman geçirilmeden laboratuvar kontrolleri yapıldı.

Nitrit ölçümleri direkt, nitrat ölçümleri ise nitritlere indirgenerek coupling ayıracı ile spektrofotometrik olarak 520 nm'de analiz edildi (16).

Nitrit ve Nitrat Analizi:

**Ayırıcılar:**

CuSO<sub>4</sub>-5H<sub>2</sub>O mg/l, 0.2 M NaOH, %0.1 Hidrazin sülfat

Coupling Ayıracı:

1- 300 ml suyun üzerine %85'lik fosforik asitten 100 ml eklendi, karıştırıldı.

2- Fosforik asit solüsyonu içersinden 40 g Sülfanilamid ayıracı eklendi ve karıştırıldı.

3- 2 g. N-(1-naftil) etilen diamin dihidroklorit'teki solüsyon üzerine eklendi ve karıştırıldı. Volüm sonuçta 1 L'ye tamamlandı.

Nitrat Standardı: (100 ppm) Potasyum nitrattan 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 15.0 ppm sulandırma solüsyonları distile su ile hazırlandı.

Nitrit Standardı: (100 ppm) Sodyum nitritten (koruyucu olarak %0.1 kloroform eklendi) 0.5, 1.0, 3.0, 10.0, 20.0 ppm standart solüsyonlar distile su ile hazırlandı.

**Nitrat Analizi:**

3 adet 25 ml'lik tüp içine 0.1 ml standart, serum ve kör olarak çift distile su kondu. Üzerine 1 ml CuSO<sub>4</sub>, 1 ml Hidrazin sülfat, 1ml NaOH eklendi ve vortexlendi. Nitratlar bu işlemde nitrite indirgendi ve üzerine 1 ml indirgeyici ayıracı kondu ve karıştırıldı. 10 dk sonra 520 nm'de okundu. Standart eğriden nitrat düzeyi ölçüldü.

**Nitrit Analizi:**

3 adet 25 ml'lik tüp içine 0.1 ml standart, serum ve kör olarak çift distile su kondu. Üzerine çift distile su, 1 ml indirgeyici ayıracı (Coupling) kondu ve vortexlendi. 10 dk sonra 520 nm'de okundu. Standart eğriden nitrit düzeyi ölçüldü.

İstatistiki analizler çoklu karşılaştırmalı (Duncan) testi kullanılarak yapıldı (17).

**BULGULAR**

Akut toksikasyonun oluşturulduğu birinci grup köpeklerin tamamında karbontetraklorür verildikten 12 saat sonra hayvanlarda durgunluk, iştahsızlık, kusma, sürekli yatma isteği, abdominal bölgede yapılan palpasyon muayenelerinde sert bir şekilde karşı koyma görüldü.

Kronik toksikasyonun oluşturulduğu ikinci grup köpeklerde ise, denemenin yaklaşık 30. gününden itibaren hayvanlarda iştahta ve hareketlerinde azalma olduğu tespit edildi. Bazılarında sulu defekasyon ile birlikte deri elastikiyetinin kaybı saptandı. Denemeye alınan köpeklerde yaklaşık 2. aydan itibaren dışkı renginde açılma (beyazımtrak bir renk) ve idrarda renk koyulaşması belirlendi. Ayrıca denemenin 2. ayından itibaren kullanılan köpeklerin 4 tanesinde giderek şiddetini artıran bir asites tablosu ile karşılaşıldı. Bu arada ikinci gruptaki köpeklerde asites tablosuna paralel olarak gelişen bir ikterus tablosu belirlendi.

Köpeklerde oluşturulan akut ve kronik karaciğer toksikasyonlarında tespit edilen kan serum nitrat ve nitrit değerleri Tablo 1 ve 2, Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir. Buna göre akut toksikasyon sonrasındaki 12., 24., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde saptanan nitrat değerleri ile kontrol grubu nitrat değerleri arasında meydana gelen farkın p<0.05 güven eşiğinde önemli olduğu, 144. saatte tespit edilen serum nitrat değeri ile kontrol değerleri arasında oluşan farkın ise istatistiki bakımdan önemli olmadığı anlaşılmıştır. Aynı şekilde Tablo 1 incelendiğinde; toksikasyon sonrası belirlenen nitrit değerlerinin kontrol grubu değerleri ile kıyaslandığında; bunların arasında oluşan farkların istatistiki açıdan önemli (p<0.05) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2 incelendiğinde ise toksikasyon sonrası 45. ve 90. günlerde belirlenen nitrat ve nitrit değerlerinin kontrol değerlerine göre önemli olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Akut toksikasyon grubu (birinci grup) köpeklerde serum nitrat ve nitrit değerleri.

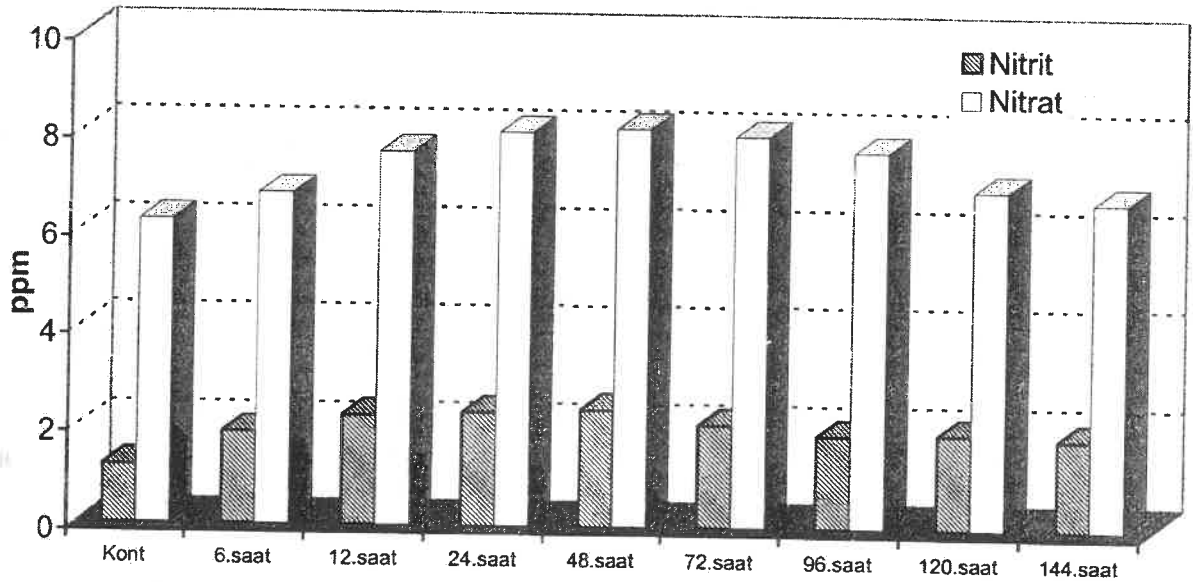
| Gruplar                | n         | Nitrat(ppm)<br>x±Sx | Nitrit(ppm)<br>x±Sx |
|------------------------|-----------|---------------------|---------------------|
| Kontrol                | 6         | 6.20±0.33           | 1.19±0.34           |
| Toksikasyon<br>Sonrası | 12. Saat  | 7.63±0.18*          | 2.25±0.36*          |
|                        | 24. Saat  | 8.03±0.08*          | 2.30±0.21*          |
|                        | 48.Saat   | 8.12±0.07*          | 2.38±0.18*          |
|                        | 72. Saat  | 7.98±0.07*          | 2.09±0.17*          |
|                        | 96.Saat   | 7.68±0.19*          | 1.90±0.18*          |
|                        | 120 Saat  | 6.90±0.10           | 1.91±0.18*          |
|                        | 144. Saat | 6.67±0.16           | 1.83±0.12*          |

\* : p< 0.05

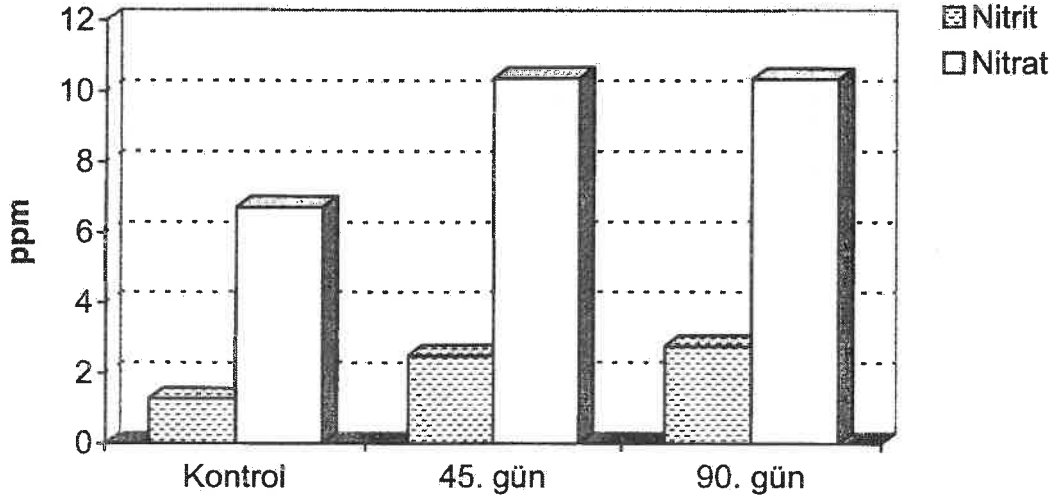
**Tablo 2.** Kronik toksikasyon grubu (İkinci Grup) köpeklerde serum nitrat ve nitrit düzeyleri.

| Parametre    | n | Toksikasyon öncesi | Toksikasyon Sonrası |                 |
|--------------|---|--------------------|---------------------|-----------------|
|              |   | Kontrol<br>x±Sx    | 45. Gün<br>x±Sx     | 90. Gün<br>x±Sx |
| Nitrat (ppm) | 8 | 6.72±0.43*         | 10.37±0.24*         | 10.35±0.18*     |
| Nitrit (ppm) | 8 | 1.28±0.27*         | 2.50±0.39*          | 2.76±0.23*      |

\* : p< 0.05



**Şekil 1.** Akut toksikasyon grubu (birinci grup) köpeklerde serum nitrat ve nitrit düzeyleri



Şekil 2. Kronik toksikasyon grubu (İkinci Grup) köpeklerde serum nitrat ve nitrit düzeyleri.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Köpeklerde çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer hastalıklarında gerek sağaltım giderlerinin yüksek olması ve gerekse sağaltıma verilen yanıtların çoğu kez olumsuz olması nedeniyle önemli güçlükler yaşanmaktadır. Karaciğer hastalıklarında bakteriler, viruslar ve zehirli maddeler hastalık yapıcı faktörler olarak rol alırlar. Bu tür hastalıklarda erken tanının konulması, uygun parametrelerin seçimine bağlıdır. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda gerek doğal ve gerekse deneysel olarak meydana getirilen karaciğer hastalıklarında nitrik oksit ve bunların oksidasyon ürünü olan nitrat ve nitritlerin erken tanıda büyük önem kazandıkları görülmüştür. Bu durumun özellikle karaciğer hasarının yoğun görüldüğü kronik hepatitlerde daha da önem kazandığı anlaşılmıştır (1, 2, 4, 8, 10).

Her iki grup deneme hayvanlarında toksikasyon sonrası belirlediğimiz klinik bulgular daha önce bu konuda araştırma yapmış Altuğ'un (18) klinik bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Türkdoğan ve ark. (10) ve Moriyama ve ark. (8) yaptıkları çalışmalarda plazma nitrat nitrit konsantrasyonlarının karaciğer hastalıklarının teşhisinde bir kriter olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Rolla ve ark. (9)'da karaciğer hasarı tanısı konulan hasta insanlarda kan serum nitrat ve nitrit düzeylerini

incelediklerini ve bu değerlerde kaydedilen artışın istatistiki açıdan da önemli olduğunu belirlemişlerdir. Yine aynı şekilde Özdoğan (4) tarafından ratlarda deneysel olarak oluşturulan karaciğer sirozu olgusunda; saptanan nitrik oksit düzeyindeki artışın önemli olduğunu ve buradaki artışın organizmadaki toksik maddenin nitrik oksit salınımını uyarmasına bağlı olarak meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan karaciğer sirozunda Gupta ve ark. (3) deneme hayvanlarında tespit edilen nitrat ve nitrit değerlerinin kontrol grubu hayvanlardan elde edilen değerlerle karşılaştırıldığını ve bu iki grup arasında meydana gelen farkın  $p < 0.05$  güven eşiğinde önemli olduğunu, Chu ve ark. (12) ratlara endotoksin vererek oluşturdukları karaciğer toksikasyonunda; karaciğerde görülen hasarın düzeyi ile serum nitrat ve nitrit değerleri arasında yakın bir ilişkinin söz konusu olduğunu, yine Chu ve ark. (13) yaptıkları diğer bir çalışmada; sirozlu ve asitesli sirozlu ratlarda serum nitrat ve nitrit düzeylerini tespit ettiklerini, bunları kontrol grubu ratların serum nitrat ve nitrit değerleri ile karşılaştırdıklarında; gruplar arasında oluşan farkların istatistiki bakımdan önemli olduğunu, özellikle asitesli sirozlu ratlarda saptanan farkın çok önemli ( $p < 0.01$ ) olduğu sonucuna varmışlardır.

Köpeklerdeki akut ve kronik karaciğer toksikasyonlarında serum nitrat ve nitrit düzeyi ile

ilgili olarak bu güne kadar yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada akut toksikasyonun oluşturulduğu birinci grup köpeklerde; toksikasyon sonrası 12., 24., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde saptanan serum nitrat değerleri kontrol grubu değere göre önemli ( $p<0.05$ ) bulunurken, 144. saatte belirlenen serum nitrat değerleri ile kontrol grubu değeri arasında oluşan farkın istatistiki açıdan önemli olmadığı ( $p>0.05$ ) anlaşılmıştır. Birinci gruptaki köpeklerde toksikasyon sonrası belirlenen serum nitrit değerleri (12., 24., 48., 72., 96., 120. ve 144. saatlerde) kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında meydana gelen farkların tamamının istatistiki bakımdan önemli ( $p<0.05$ ) olduğu tespit edilmiştir.

Kronik toksikasyonun oluşturulduğu ikinci grup köpeklerde ise toksikasyon sonrası 45. ve 90. günlerde saptanan serum nitrat ve nitrit değerlerinin kontrol grubu değerlere göre önemli ( $p<0.05$ ) bir yükselme kaydettiği görülmüştür.

Yukarıda ifade edildiği şekilde bir kısım araştırmacı (3-5, 8, 10, 12, 13) tarafından daha önce hasta insan ve ratlarda tespit edilen serum nitrat ve nitrit düzeylerindeki anlamlı yükselmeler sunulan bu çalışma ile akut ve kronik karaciğer toksikasyonu oluşturulan köpeklerde de belirlendi. Bu nedenle köpeklerde karaciğerin hasara uğradığı durumlarda; serum nitrat ve nitrit düzeyinin tanıda yardımcı bir kriter olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

### KAYNAKLAR

- 1- Aydos TR, Güç O: Yaşamı hem sürdüren hem de sonlandıran bir madde: nitrik oksit. Güncel Gastroenteroloji pp 494-499, (1997).
- 2- Ercan M, Öztürk G: Azot oksitin (NO) fizyopatolojik rolleri. Van Tıp Derg 2: 80-83, (1994).
- 3- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ: Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. Hepatology 28(4): 926-931, (1998).
- 4- Özdoğan O: Siroz oluşturulmuş ratlarda akut endotokseminin nitrik oksit ve atrial natriüretik peptit düzeylerine etkisi. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi. 5-7 Haziran, Swiss Otel İstanbul, (1997).
- 5- Tankurt E: Kronik viral hepatitlerde serum nitrit ve nitrat düzeyleri, II. Ulusal Hepatoloji Kongresi. 5-7 Haziran, Swissotel İstanbul, (1997).
- 6- Bayındır O: Septik şokta reaktif oksijen ürünleri ve NO. Klinik gelişim 11: 369-372, (1998).
- 7- Giovannoni G: Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 4: 27-30, (1998).
- 8- Moriyama A, Tabani A, Unoki H, Abe S, Masumoto A, Otsuki M: Plasma nitrite/nitrate concentrations as a tumor marker for hepatocellular carcinoma, Clinica Chemica Acta 296: 181-191, (2000).
- 9- Rolla G, Luisa B, Pola C, Luca D, Salvatore P, Ermanno S, Serena B, Mara M, Alfredo M, Giovanna M, Mauro S, Caterina B: Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. Hepatology 26 (4): 842-847, (1997).
- 10- Türkdoğan MK, Testereci H, Kahraman T, Akman N: Karaciğer sirozunda serum nitrik oksit oksidasyon ürünleri. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi. 5-7 Haziran, Swiss Otel İstanbul, (1997).
- 11- Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Siticca A, De Toni R, Pavan L, Gatta A: Acute effects of the administration of midodrine an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamic and renal function in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 28 (4): 937-943, (1998).
- 12- Chu CJ, Lee FY, Wang SS, Lu RH, Tsai YT, Lin HC, Hou MC, Chan CC, Lee SD: Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: role of endotoxin, tumour necrosis factor alpha and nitric oxide. Clin Sci (Colch) 93 (3): 219-225, (1997).
- 13- Chu CJ, Lee FY, Wang SS, Chang FY, Tsai YT, Lin HC, Hou MC, Wu SL, Tai CC, Lee SD: Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats: role of substance P and its relationship to nitric oxide. Scand J Gastroenterol 32 (8): 841-846, (1997).
- 14- Aguilera- Tejero E, Mayer-Valor R, Gomez-Cardenas D: Plasma bile acids, lactate dehydrogenase and sulphbromophthalein retention test in canine carbon tetrachloride intoxication. L Small Anim Pract 29: 711-717, (1998).
- 15- Braun JP, Siest G, Rico AG: Uses of gamma-Glutamyltransferase in Experimental Toxicology. Vet Sci and Comp Med 31: 151-173, (1987).
- 16- Dede S, Değer Y, Kahraman T, Dönmez N: Supplemental olarak çinko uygulanan tavuklarda Nitrik oksit oksidasyon ürünleri ve antioksidan vitamin düzeyleri. SÜ Vet Bil Derg, 17(2): 119-122, (2001)
- 17- Hayran M, Özdemir Ö: Bilgisayar istatistik ve Tıp. Hekimler Yayın Birliği. Medicomat, Ankara (1996).
- 18- Altuğ N: Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan karaciğer toksikasyonunun tanısında adenozin deaminazın önemi. Yüksek lisans tezi. Y.Y.Ü Sağ Bil Enst, Van, (1999).