

BİR KÖPEKTE SAFRA KESESİ TAŞI VE URSODEOKSİKOLİK ASİT İLE SAĞALTIMI

Mehmet ŞAHAL¹

Murat GÜZEL^{2*}

Buğrahan Bekir YAĞCI³

Kerem URAL¹

Gallstone and Treatment with Ursodeoxycholic Acid in a Dog

Özet: Bu olgu sunumunda, bir köpekte doğal olarak oluşmuş radyolüsent safra kesesi taşının klinik, ultrasonografik, biyokimyasal bulguları ve sağaltımında ursodeoksikolik asit'in etkinliğinin bildirilmesi amaçlanmıştır. Bu olgunun materyalini iştahsızlık, letarji ve kusma şikayetleri ile getirilen 11 yaşlı, dişi, Collie ırkı bir köpek oluşturdu. Fiziksel muayenede abdomenin ön kısmında palpasyonda ağrı tespit edildi. Kan serumu biyokimyasal analizlerinde; üre 28 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl, ALT 50 IU/L, ALP 350 IU/L, AST 300 IU/L, GGT 71 IU/L, total bilirubin 0,5 mg/dl, direk bilirubin 0,4 mg/dl, indirek bilirubin 0,1 mg/dl, kolesterol 350 mg/dl ve trigliserit 215 mg/dl olarak belirlendi. Ultrasonografik muayenede karaciğer parenşimi, safra kesesi ve safra kanalları duvarının hiperekoik görünümde olduğu, safra kesesi içerisinde 9 mm çapında, akustik gölgelenme izlenmeyen bir kitle tespit edildi. Hastaya klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgulara dayanılarak obstrüksiyona neden olmayan radyolüsent safra kesesi taşı ve kolanjitis tanısı konuldu. Sağaltımda, 15 gün süreyle 25 mg/kg dozda 12 saat arayla ampisilin+sulbaktam i.m., 10 mg/kg dozda 12 saat arayla metronidazol peroz, 2 mg/kg dozda 12 saat arayla metoklopromid i.m. ve otuz gün süreyle 10 mg/kg dozda günde bir kez ursodeoksikolik asit peroz uygulandı. 30 günün sonunda hastanın ultrasonografik muayenesinde karaciğer ve safra yollarının normal görünümde olduğu ve safra kesesinde kitlesel bir oluşuma rastlanmadığı belirlendi. Biyokimyasal analizlerde ise ALT 30 IU/L, ALP 100 IU/L, AST 80 IU/L, GGT 7 IU/L, kolesterol 164mg/dl ve trigliserit 145 mg/dl olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Safra Kesesi Taşı, Ursodeoksikolik Asit, Köpek

Summary: In this case report, we aimed to report of clinical, ultrasonographical and biochemical findings of naturally occurring radiolucent gallstone and efficacy of treatment with urcdeoxicollic acid in a dog. An 11-years-old, female Collie dog referred with a history of anorexia, lethargy and vomiting was included in the present article. At physical examination, cranial abdomen pain was detected on palpation. Biochemical analysis of the blood serum revealed urea 28 mg/dl, creatinin 0,9 mg/dl, ALT 50 IU/L, ALP 350 IU/L, AST 300 IU/L, GGT 71 IU/L, total bilirubin 0,5 mg/dl, direct bilirubin 0,4 mg/dl, indirek bilirubin 0,1 mg/dl, cholesterol 350 mg/dl and trigliserid 215 mg/dl. Ultrasonographical examination revealed hyperecogenic liver parenchyma, bile duct and gall bladder wall and inside the bladder a 9 mm diameter radiolucent mass without acoustic shadowing artifact. Based on clinical, laboratory and ultrasonographical examination, radiolucent gall stone and cholangitis were diagnosed. Therapy included ampicilin+sulbactam at a dosage of 25 mg/kg twice a day i.m., for 15 days, metronidazole at the dosage of 10 mg /kg q 12 h, metoclopramide 2 mg/kg i.m., q 12 h, ursodeoxycholic acid at the dosage of 10 mg/kg once a day per orally for 1 month. End of the thirty day hepatic parenchyma and bile ducts were normal and no mass was detected on the ultrasonographic examination of the bladder. Biochemical analysis revealed ALP 100 IU/L, AST 80 IU/L, ALT 30 IU/L, GGT 7 IU/L, cholesterol 164 mg/dl and trigliserit 145 mg/dl.

Key Words: Gallstone, Ursodeoxycholic Acid, Dog

Giriş

İnsanlarda safra kesesi taşları kolesterol taşları, pigment taşları ve karışık taşlar olmak üzere üç tipte görülür. Köpeklerde de bu üç tip safra taşı bulunduğu bildirilmektedir (Haris ve ark., 1984; Jhonson, 1989). Kolesterol ve karışık tip safra kesesi taşlarının %70'den fazlası kolesterol monohidrat, geri kalan kısmı ise kalsiyum tuzları, safra asitleri, pigmentler, protein, yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşur. Pigment taşları ise %10'dan daha az kolesterol içerir ve primer olarak kalsiyum bilirubinattan meydana gelir (Greenberg ve Isselbacher, 1991).

Köpeklerde safra kesesi taşları yaygın olmayan bir hastalıktır ve genellikle klinik belirti oluşturmaz.

Ancak safra kesesi taşları kolesistitis, biliar obstrüksiyon veya safra yolları rupturu ile birlikte geliştiğinde klinik belirtilere neden olur. Köpeklerde karşılaşılan en yaygın klinik bulgular; anoreksi, kusma, halsizlik, abdominal ağrı, poliüri, polidipsi, sarılık ve ağırlık kaybı gibi spesifik olmayan klinik belirtilerdir (Kirbenstejin ve ark., 1993, Besso ve ark., 2000).

Köpeklerde safra kesesi taşlarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Safra kesesi taşları oluşumunda parazitler ve bakteriyel safra yolları enfeksiyonları, diyet değişikliği ve safra yolları tıkanıklığı etkili olmaktadır (Haris ve ark., 1984; Jhonson, 1989; Kirbenstejin ve ark., 1993). Kolesterol hücrel fonksiyon için gerekli bir moleküldür. Fakat hücrelerde aşırı miktarda bulunması toksik etkilere

1 Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

2 Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, HATAY

3 Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE

@: muratguzel05@hotmail.com

neden olur. Karaciğer, kolesterolü direkt ya da safra tuzlarına çevirerek safra yoluyla vücuttan uzaklaştırır. Safra içindeki kolesterol depolanma ve taşınma süresince çözünmüş haldedir. Fakat safra yollarında bir bozukluk oluştuğunda safra kesesindeki kolesterol kristalize olur ve safra kesesi taşlarının oluşumunu başlatır (Hyogo ve ark., 2002). Safra kesesi taşları radyolojik olarak radyopak ya da radyolüsent (nonopak) karakterdedir. Radyopak taşlar yüksek oranda kalsiyum ve bilirubin içeren taşlardır. Bilirubin taşları ve karışık karakterdeki taşlar radyopak özelliktedir. Kolesterol taşları ise radyolüsent taşlardır (Jhonson, 1989). Yamagata ve ark. (1999) safra taşlarının ultrasonografik özellikleriyle ilgili yaptıkları bir çalışmada kolesterol taşlarının belirgin bir akustik gölgelenme göstermeyen ultrasonografik özellik taşıdıklarını tespit etmişlerdir. Safra kesesi taşları sağaltımı cerrahi ve medikal yollarla yapılmaktadır (Kirbensteyn ve ark., 1993). İnsanlarda ancak radyolüsent karakterli olan kolesterol taşları medikal tedavi ile çözülebilmekte (Cozenza, 1984), kenodeoksikolik asit ve ursodeoksikolik asit kullanılarak safra kesesi taşlarının tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Roehrkasse ve ark., 1986).

Bu olgu sunumunda, bir köpekte doğal olarak oluşmuş radyolüsent safra kesesi taşının klinik, ultrasonografik, biyokimyasal bulguları ve sağaltımda ursodeoksikolik asit'in etkinliğinin bildirilmesi amaçlanmıştır.

Olgunun Tanımı

Bu çalışmanın materyalini iştahsızlık, letarji ve kusma şikayetleri ile getirilen 45 kg ağırlığında, 11 yaşlı dişi, Collie ırkı bir köpek oluşturdu. Anamnezde hastanın son birkaç ayda ciddi kilo kaybettiği ve bir haftadır iştahsız ve halsiz olduğu, aralıklarla kustuğu öğrenildi. Klinik muayenede; dehidrasyon, dışkıda yumuşama dikkati çekerken, abdomenin ön kısmında palpasyonda ağrı tespit edildi. Kan serumu biyokimyasal analizlerinde; üre 28 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl, ALT 50 IU/L, ALP 350 IU/L, AST 300 IU/L, GGT 71 IU/L, total bilirubin 0,5 mg/dl, direk bilirubin 0,4 mg/dl, indirek bilirubin 0,1 mg/dl, kolesterol 350 mg/dl ve trigliserit 215 mg/dl olarak tespit edildi (Tablo1). İdrar muayenesinde bilirubin (-), ürobilinojen ise (+) bulundu. Ultrasonografik muayenede; karaciğer parenşimi, safra kesesi duvarı ve safra kanallarının hiperekoik olduğu, kese içerisinde 9 mm çapında, belirgin bir akustik gölgelenme izlenmeyen kenarları düzgün bir kitle tespit edildi (Resim 1). Abdomenin direkt radyografisinde karaciğer bölgesinde radyopak bir kitleye rastlanmadı. Hastaya klinik, biyokimyasal muayeneler ve ultrasonografik bulgulara dayanılarak safra kesesi taşı ve kolanjitis tanısı konuldu.

Sağaltımda hastaya on beş gün süreyle 25 mg/kg dozda 12 saat arayla ampisilin+sulbaktam

(Duobactam®, Eczacıbaşı) i.m., 10 mg/kg dozda günde iki kez metronidazol (Flagyl® %4 süspansiyon, Eczacıbaşı) peroz, 2 mg/kg dozda metoklopramid (Metpamid®, Sifar İlaç) i.m. ve 30 gün süreyle 10 mg/kg dozda günde bir kez ursodeoksikolik asit (Ursofalk®, Aris) peroz kullanıldı. Sağaltım sonrası tedricen kusmanın durduğu, iştahın normale döndüğü görüldü. 15 gün sonra yapılan ultrasonografik muayenede safra kesesindeki kitlenin safra kesesinin tabanına yayıldığı ve safranin hiperekoik görünüm aldığı dikkati çekti. 15. günde yapılan serum biyokimyasal analizlerinde; ALT 13 IU/L, ALP 356 IU/L, AST 270 IU/L, GGT 23 IU/L, kolesterol 205 mg/dl ve trigliserit 178 mg/dl olarak saptandı. Hastanın 30. günde yapılan ultrasonografik muayenesinde safra kesesinde kitlesel bir oluşuma rastlanmadığı ve safra kesesi duvarının ekojenitesinin kaybolduğu tespit edildi (Resim 2). Serum biyokimyasal analizlerinde ise ALT 30 IU/L, ALP 100 IU/L, AST 80 IU/L, GGT 7 IU/L, kolesterol 164 mg/dl ve trigliserit 145 mg/dl olarak belirlendi (Tablo 1).

Tartışma ve Sonuç

Kolesterol taşları kolesterolün karaciğerden safraya aşırı miktarda salınması ve safra kolesterol doygunluğunun artması sonucu oluşmaktadır. Kolesterolün safra içine salınım miktarı obezite ve ani kilo kaybı sonucu daha fazla olmaktadır (Shaffer ve Small, 1977). Bu olguda anamnezde hastanın kilo kaybettiğinin belirlenmesi kolesterol taşı oluşumu patogeneğinde bildirilen literatür bilgilerini desteklemektedir. İnsanlarda dişi hormonal anormalliklerin safra taşı oluşumunda etkili olduğu bildirilmektedir (Greenberg ve Isselbacher, 1991). Kirbensteyn ve ark. (1993) safra kesesi taşı bulunan 29 köpeğin ortalama 9,5 yaşında olduklarını, bunların 21'nin (%74) dişi, 14'nün (%66) de kısırlaştırılmamış olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada söz konusu olgunun 11 yaşlı, kısırlaştırılmamış, dişi bir köpek olması Kirbensteyn ve ark. (1993) bildirimleriyle uyumlu bulunmuştur.

İnsanlarda ve hayvanlarda safra kesesi taşlarının safra kesesi duvarında yangıya neden oldukları bildirilmiş (Rege ve Prystowsky, 1996), safra taşı bulunan 29 köpekte yapılan bir çalışmada (Kirbensteyn ve ark., 1993) 22 köpekte serum ALP, 21 köpekte ALT ve 17 köpekte bilirubin, 5 köpekte kolesterol seviyesinde yükselme tespit edilmiştir. Bu olguda da sağaltım öncesi serum ALP, AST, GGT, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış görülmüştür. Serum ALP ve GGT enzimleri düzeylerinde artış görülmesi ve ultrasonografide safra kesesi duvarı ve kanallarının ekojenitesinin artması hastada safra kesesi ve kanallarının yangılandığını ayrıca intrahepatik veya posthepatik kolestazis geliştiğini göstermektedir. Karaciğer, safra kesesi ve safra

yollarının ultrasonografik ve radyolojik muayenesi safra kesesi taşlarının tanı ve değerlendirilmesinde güvenilir non-invaziv yöntemler olarak önemli yer tutmaktadır (Kirbenstenjin ve ark., 1993; Rege ve Prystowsky, 1996).

Kolestotomi safra kesesi taşlarının tedavisinde altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda medikal tedavinin de safradaki kolesterol doyunluğunu azaltarak safra taşının çözülmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Abedin ve ark., 2002). Kenodeksikolik asit ve ursodeksikolik asit gibi safra asitlerinin safradaki kolesterol seviyesini azaltarak safra kesesi taşlarını çözdüğü belirtilmektedir (Kowddley, 2000). Safra kesesi taşlarının çözülmesindeki başarı taşın büyüklüğü, kolesterol içeriği ve kompozisyonuna bağlıdır. Paddo ve ark. (1989) medikal yolla çözülecek taşların kalsifiye olmamış, radyolüsent karakterde ve 20 mm den daha küçük olması gerektiğini ileri sürmektedirler. Aynı araştırmacılar, ultrasonografi ile radyolüsent safra taşı tanısı konulan 16 insanda kenodeksikolik asit ve ursodeksikolik asit kombinasyonu ile tedavi uygulamışlar, tedavi süresince aralıklarla alınan kan örneklerinde serum karaciğer enzimleri değerlerinin normale döndüğünü, trigliserit ve kolesterol seviyelerinde düşüşler görüldüğünü vurgulamışlardır (Roehrkasse ve ark., 1986). Deneysel olarak oluşturulan kolesterol taşlarının sağaltımında ursodeksikolik asit ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Abedin ve ark., 2002). Bu vakada da sağaltım öncesi serum karaciğer enzimleri, kolesterol ve trigliserit seviyelerinin arttığı belirlenmiş, ursodeksikolik asit ile tedavide klinik olarak başarılı sonuçlar elde edilmiş, serum biyokimyasal değerlerin normale seviyelere döndüğü tespit edilmiştir.

Sonuç olarak köpeklerde safra kesesi taşlarının tanısında ultrasonografik muayenenin önemli olduğu, radyolüsent safra kesesi taşlarında ursodeksikolik asit kullanılmasının önemli bir medikal sağaltım yöntemi olabileceği, konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmaların gerçekleştirilmesinin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

Abedin, M.Z., Narins, S.C, Park, U.H., Smith, P.R., Kirkwood, K.S. (2002). Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones. A long term study in prairie dogs. *Digestive Diseases and Science*, 47, 1192-2210.

Besso, J.G., Wrigley, R.H., Gliatto, J.M., Webster, C.R. (2000). Ultrasonographic appearance and clinical findings in 14 dogs with gallbladder mucosal. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 41, 261-71.

Cozenza, S.F. (1984). Cholelithiasis and choledocholithiasis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*,

184, 87-88.

Greenberg, N.J., Isselbacher, K.J. (1991). Disease of gallbladder and bile duct. In "Harrison principle of internal medicine", Ed., J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, Mc Graw-Hill Book Company, New York. s. 1358-1368.

Harris, S.J., Simpson, J.W., Thoday, K.L. (1984). Obstructive cholelithiasis and gall bladder rupture in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, 25, 661-667.

Hyogo, H., Tazuma, S., Cohen, D.E. (2002). Cholestrol gallstone. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 18, 366-371.

Jhonson, S.E. (1989). Gastrointestinal disorders. Cholelithiasis and cholangitis. In "Current Veterinary Therapy X, Small Animal Practice. Ed., R.W. Kirk, W.B. Saunders Company, Philadelphia. s. 884-889.

Kirbenstejin, J., Fingland, R.B., Ulrich, T., Sikkema, D.A., Allen, S.W. (1993). Cholelithiasis in dogs: 29 cases (1980-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 202, 1137-1142.

Kowddley, K.V. (2000). Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am. J. Med.*, 108, 481-486.

Paddo, M., Zuin, M., Battetzi, P.M., Ghezzi, C., de Fazio, C., Diaguordi, M.L. (1989). Oral dissolution therapy for cholelithiasis: mix and match. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 96, 222-229.

Rege, R.W., Prystowsky, J.B. (1996). Inflammatory properties of bile from dogs with pigment gallstone. *Am. J. Surg.*, 171, 197-201.

Roehrkasse, R., Fromm, H., Malavolti, M., Tunuguntla, A.K., Ceryak, S. (1986). Gallstone dissolution treatment with a combination of the chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. Studies of safety, efficacy and effect on bile lithogenicity, bile acid pool, serum lipids. *Digestive Disease and Science*, 31, 1032-1040.

Shaffer, E.A., Small, D.M. (1977). Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease: The effect of cholestotomy and obesity. *J. Clin. Invest.*, 59, 828-840.

Yamagata, M., Kawabe, T., Toda, N., Makoto Ohashi, M., Komatsu, Y., Tada, M., Shiratori, Y., Omata, M. (1999). In vitro sonographic evaluation of common bile duct stones and fragments with a high-frequency microprobe. *Journal of Clinical Ultrasound*. 27, 5, 249-257.



Resim 1. Tedavi öncesi karaciğer ve safra kesesinin ultrasonografik görünümü. Karaciğer, safra kesesi duvarı ve safra kanalları hiperekoik görünümde ve safra kesesi içerisinde belirgin bir akustik gölgelenme izlenmeyen kenarları düzgün kitle görünmekte.



Resim 2. Tedavi sonrası 30. günde karaciğer ve safra kesesinin ultrasonografik görünümü. Safra kesesi duvarı ve safra kanallarında hiperekoik görünümün kaybolduğu ve safra kesesi içerisinde kitlesel bir oluşum görünmemektedir.

Tablo 1: Hastanın serum biyokimyasal değerlerinde sağıaltım öncesi, sağıaltımın 15. ve 30. günündeki değışiklikler

	<i>Sağıaltım Öncesi</i>	<i>Sağıaltımın 15. günü</i>	<i>Sağıaltımın 30. günü</i>	<i>Normal Değerler</i>
Üre (mg/dl)	28	-	-	15-45
Kreatinin (mg/dl)	0,9	-	-	0,5-1,5
ALT (IU/L)	50	13	30	10-88
ALP (IU/L)	350	356	100	20-150
AST (IU/L)	300	270	80	10-88
GGT (IU/L)	71	23	7	1-10
Total Bilirubin (mg/dl)	0,5	-	-	0,1-0,6
Direk Bilirubin (mg/dl)	0,4	-	-	0,0-0,3
İndirek Bilirubin (mg/dl)	0,1	-	-	0,1-0,3
Kolesterol (mg/dl)	350	205	164	125-270
Trigliserit (mg/dl)	215	178	145	20-112