ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/366733346

KÖPEKLERİN HİPERADRENOKORTİSİZMİNDE TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Chapter · December 2022

CITATIONS
0

READS
702

3 authors:



Akın Kırbaş
Atatürk University
129 PUBLICATIONS **839** CITATIONS
SEE PROFILE



Güvenç Gökalp
Bozok University
19 PUBLICATIONS **50** CITATIONS
SEE PROFILE



Emre Sayar
Bozok University
8 PUBLICATIONS **2** CITATIONS
SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Akın Kırbaş on 01 January 2023.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Doç. Dr. Akın KIRBAŞ

Doç. Dr. Hakan AYDIN

LIVRE DE LYON

2022

Veteriner Hekimliği

Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editörler
Doç. Dr. Akın KIRBAŞ
Doç. Dr. Hakan AYDIN

LIVRE DE LYON

Lyon 2022

Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editors •. Doç. Dr. Akın KIRBAŞ • Orcid: 0000-0001-9159-3240
Doç. Dr. Hakan AYDIN • Orcid: 0000-0003-2200-1744
Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Mirajul Kayal
First Published • December 2022, Lyon

ISBN: 978-2-38236-490-1

copyright © 2022 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com



ÖNSÖZ

İçinde yaşadığımız dünyanın sakinlerini oluşturan canlılar âlemi, mükemmel bir uyum içerisinde kurgulanmıştır. Bu kurgu içerisinde her şey bir sistematiğin parçasını oluşturmakta ve sistematikte bir aksama olduğunda insan ve hayvan sağlığını etkileyen küçük veya büyük çapta felaketler meydana gelmektedir. Tarihte önemli yer tutan ciddi salgınlar yaşanmış olup bunların birçoğu hayvanlarla ilişkilendirilmiştir. İnsan sağlığı ve hayvan sağlığı birbiri ile ilişkili kavramlardır. İnsan enfeksiyonlarından sorumlu patojenlerin yaklaşık %70'i hayvansal kaynaklı olup, bu patojenler "zoonoz enfeksiyonlar" ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla sağlıklı bir gelecek için hayvan sağlığı oldukça önemlidir. Hayvan sağlığını olumsuz etkileyen faktörler arasında bakteriyel, paraziter, viral ve fungal hastalıkların yanı sıra metabolik hastalıklar da önem taşımaktadır. Her geçen gün hayvan sağlığını tehdit eden patojenlere bir yenisi eklenmektedir. Bu durum; küresel ısınma, hayvansal gıda arzında yaşanan sorunlar, hayvansal göçler, savaşlardan kaynaklı kontrolsüz hayvan hareketliliği ve insanların hayvansal yaşam alanlarına doğru yayılımının artması gibi faktörlerle açıklanabilmektedir.

"Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar" isimli bu kitabımız, ele alınan özgün bilimsel konuları ile okuyucularına ışık tutacaktır.

Mesleki saygılarımızla

Doç. Dr. Akın KIRBAŞ
Doç. Dr. Hakan AYDIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **I**

BÖLÜM I. ERKEN NEONATAL KUZU ÖLÜMLERİNİN SPESİFİK NEDENLERİ, TEDAVİSİ VE PROFLAKSİSİ 1
Kemal VAROL

BÖLÜM II. RUMİNANTLARDA ANEMİ VE ANEMİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARA KLİNİK YAKLAŞIM 29
Tahir GEZER & Yusuf Umut BATI & Gürbüz GÖKCE

BÖLÜM III. GEVİŞ GETİREN HAYVANLARIN YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLERDEN KAYNAKLANAN HASTALIKLARI 45
Mehmet TUZCU & Gökhan AKÇAKAVAK

BÖLÜM IV. ÇİFTLİK HAYVANLARINDA NİTRAT VE NİTRİT ZEHİRLENMESİ 59
Bayram Kudret KARAAYVAZ & Hasan Altan AKKAN, Mehmet KARACA & Reyda KIYICI

BÖLÜM V. KÖPEKLERİN HİPERADRENOKORTİSİZMİNDE TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ 69
Akın KIRBAŞ & Güvenç GÖKALP & Emre SAYAR

BÖLÜM VI. NEONATAL BUZAĞILARDA ROTA VE CORONA VİRUS İSHALLERİ 91
Emre SAYAR & İhsan KELEŞ

BÖLÜM VII. GEVİŞ GETİREN HAYVANLARDA LİSTERİOZİS 105
Gökhan AKÇAKAVAK & Mehmet TUZCU

BÖLÜM VIII. KEDİ VE KÖPEKLERDE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON 117
Yakup Can ÖZTÜRK & Akın KIRBAŞ

BÖLÜM IX. KEDİ VE KÖPEKLERDE ENTERİK VİRÜSLER 145
Hakan AYDIN

BÖLÜM X. KEDİLERDE ARTERİYEL TROMBOEMBOLİZM 161
Şükrü DEĞİRMENÇAY

BÖLÜM XI. VETERİNER HEKİMLİĞİNDE SEPSİS TANIMI 177
Emre TÜFEKÇİ & Gencay EKİNCİ & Vehbi GÜNEŞ

BÖLÜM XII. BUZAĞILARI SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI (BRD)'NDAN KORUMADA YENİ BİR AŞILAMA STRATEJİSİ: HETEROLOG PRIME-BOOST AŞILAMA 195
Ersoy BAYDAR

BÖLÜM XIII. TAYLARIN PURULENT BRONKOPNÖMONİ ETKENİ: RHODOCOCCUS EQUI 213
Zeynep YERLİKAYA

BÖLÜM V

KÖPEKLERİN HİPERADRENOKORTİSİZMİNDE TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Diagnosis and Treatment Methods in Hyperadrenocorticism of Dogs

Akın KIRBAŞ[1]*& Güvenç GÖKALP[2] & Emre SAYAR[3]

[1](Doç. Dr.), Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye, e-mail: akin.kirbas@bozok.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9159-3240

[2](Dr.Öğr. Üyesi), Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye,
e-mail: guvenc.gokalp@bozok.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9249-3567

[3](Araş. Gör.), Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye,
e-mail: emre.sayar@bozok.edu.tr
ORCID: 0000-0002-7377-0044

1. Giriş

Adrenal bezler, böbreklerin kraniyomedialinde yerleşen küçük endokrin bezlerdir. Her adrenal bez yapısal ve işlevsel olarak bağımsız iki endokrin organdan meydana gelmiş olup korteks ve medulladan oluşur. Her bezin medullası, epinefrin ve norepinefrin salgılayan nöroektodermal kökenli kromaffin hücrelerinden oluşur (1, 2). Çevreleyen korteks mezodermden köken alır ve histolojik olarak üç bölgeden meydana gelir. Bunlar sırasıyla; zona glomerulosa (arkuata), normal sıvı dengesi ve dolaşım hacminin korunmasında sodyum ve potasyum konsantrasyonlarını düzenleyen başlıca hormon mineralkortikoid aldesteron üretir. Orta tabaka zona fasciculata, özellikle

kortizol olmak üzere glukokortikoidleri ve iç tabaka zona reticularis cinsiyet hormonlarını salgılar. En yaygın bozukluklar adrenal korteksi etkiler ve adrenal korteks, klinik önemi çok az olan veya hiç olmayan yaklaşık 30 farklı hormon üretir (2, 3). Glukokortikoid ve mineralkortikoidlerin salınım mekanizması farklıdır. Aldesteron renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ve plazma potasyum seviyesi etkisi altında iken kortizol hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından kontrol edilir. Adrenal medulla ise sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir ve uyarım sonrası kateşolaminler (norefinefrin ve epinefrin) salınır (3). Kortizol ve aldesteron kolestrolden sentezlenir ve kortizol yapısına ait C-17 üzerindeki hidroksil grubu bu iki hormonu farklı kılarak biyolojik aktivitelerinde bir örtüşmeyle sonuçlanır. Ancak glukokortikoid ya da mineralkortikoid aktivitesine ilişkin etki sırasıyla kortizol ve aldesteron için en yüksektir. Kortizol kanda kortikosteroid bağlayan globülin (transkortin) ve daha az olmak üzere albümin tarafından taşınırken, aldesteron başlıca albümin tarafından taşınır ve yaklaşık %40'ı bağlı değildir (1).

2. Hiperadrenokortisizm (Cushing Sendromu, Hiperkortizolemi)

Hiperadrenokortisizm (HAC), ilk kez bir nörolog olan Harvey Cushing tarafından tanımlanmış ve Cushing sendromu olarak adlandırılmıştır (4, 5). Köpeklerde HAC, abdominal obezite, ağırlık artışı, yorgunluk, kas atrofisi ve dermatolojik değişiklikler gibi klinik belirtilerle karakterizedir (6). HAC aşırı glukokortikoid (spontan) üretimi ya da glukokortikoid tedavisi (iyatrojenik) sonucu oluşan köpeklerde sık karşılaşılan endokrinopatilerdendir. Spontan hiperadrenokortisizmin (HAC), hipofizer (PD-HAC) ve adrenal hiperadrenokortisizim (AD-HAC) olmak üzere iki formu mevcuttur. HAC, bütün ırklarda görülmesine karşın en fazla Duschound, Terrier (Yorkshire terrier, Jack Russell terrier), Alman Çoban, Poodle, Beagle ve Boxer ırkı köpeklerde daha fazla görülmektedir. PD-HAC daha çok orta yaşlı (ortalama 7-9 yaş) küçük ırk (<20kg) köpeklerde ortaya çıkarken AD-HAC >20kg'dan büyük ve daha yaşlı (ortalama 11-12 yaş) köpeklerde görülmektedir (7, 8).

2.1. Etiyoloji

Hiperadrenokortisizm üç ana neden kapsamında değerlendirilmektedir. Bunlar sırasıyla; hipofiz makro ve mikro adenomlarının neden olduğu PD-HAC, adrenal bezlerin tümörlerinin sebep olduğu AD-HAC ve fazla miktarda kortikositeroid uygulamasının sonucuna bağlı olarak şekillenen iyatrojenik hiperadrenokortisizm (IA-HAC) olgularıdır (9-13).

2.1.1. Hipofizer Hiperadrenokortisizm (PD-HAC)

HAC'li köpeklerin %80-85'ini PD-HAC oluşturur. Kortikotropik hücre adenomları en yaygın hipofiz tümörleridir. PD-HAC'li olguların %90'ı ACTH salgılayan fonksiyonel hipofiz tümörü nedeniyle meydana gelir. Aşırı ACTH salınımı negatif geri bildirim mekanizmasının aşılmasına adrenal hiperplazi ve sürekli kortizol salınımına neden olur (9-13).

2.1.2. Adrenal Hiperadrenokortisizm (AD-HAC)

Adrenal tümörler spontan HAC olgularının %15-20'sini oluşturmaktadır. Nadiren çift taraflı olmakla birlikte çoğunlukla tek taraflıdır. Adenom ve karsinomlar eşit orandadır. Karsinomlar böbrek, karaciğer ve akciğerlere metastaz yapabilirler (9-13).

2.1.3. İyatrojenik Hiperadrenokortisizm (IA-HAC)

Aşırı miktarda glukokortikoid kullanımına bağlı olarak meydana gelir. HAC'a ait klinik bulgulara neden olmasına rağmen ACTH uyarım testinde hipoadrenokortisizm ile uyumlu sonuç verir (9-13).

2.2. Klinik Bulgular

Hiperadrenokortisizm kronik bir hastalıktır ve genellikle değişiklikler yavaş gelişir. Bu nedenle hayvan sahipleri tarafından fark edilmez. Klinik belirtiler hayvanlar arasında bireysel olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilir ve birkaç vakada sadece bir veya iki belirti gözlenebilir (2, 5, 7). Hastalık çoğunlukla 5 ile 16 yaşları arasındaki köpeklerde görülür. Yüksek kortizol ve kortikosteron seviyeleri nedeni ile hayvanlarda klinik belirti olarak poliüri, polidipsi, polifaji, abdomenin aşağı doğru sarkması, bilateral alopesi, hepatomegali, kas zayıflığı ve atrofisi, uyuşukluk, inatçı anöstrus, atrofiye testisler, deride hiperpigmentasyon ve kalsiyum birikimi, ısı intoleransı, dişilerde klitoris hipertrofisi ve nörolojik bozukluklar gelişebilir. HAC'li köpeklerin çoğunda poliüri, polidipsi, karnın sarkması ve çift taraflı alopesi üçlemesi görülür. Kalsinozis kutis, HAC'lı köpeklerin yaklaşık %25'inde izlenir. Yüksek glukokortikoid seviyelerinden iskelet kasları da etkilenir. Karnın sarkmasının yanı sıra etkilenen hayvanlarda kasların zayıflığından dolayı düz ve bükülemez bir bacak duruşu oluşabilir. HAC'lı köpeklerde miyotoni veya psöydomiyotoni proksimal appendikular kasların ekstensor kaslarında sertliğe yol açar. Bu durum genellikle arka bacağın birinde başlar, sonra diğer arka bacağa geçer ve en sonunda ön ayakları etkiler. Böylece

özellikle hayvan soğuğa maruz kaldığında veya dinlendikten sonra yürüyüş katılaşır. Isı intoleransı olan obez köpeklerde hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gelişir ve diyafram hareketleri bozulur. HAC olgularında yaygın olarak hepatomegali ve solunum güçlüğü görülür. Pulmoner tromboembolizm nedeni ile ani gelişen solunum güçlüğü, sağ kalp yetmezliği veya ölüm izlenebilir. Geriatrik köpeklerde adrenokortikal karsinomun yırtılması sonucu ani halsizlik ve anemi oluşabilir. Hipofiz tümörünün büyüdüğü veya adrenokortikal karsinomunun yayıldığı köpeklerde tik, uyuklama, amaçsızca gezinme, körlük, anizorkori ve Horner sendromu gibi nörolojik bozukluklar görülebilir (7, 9, 11-14).

Tablo 1. Hiperadrenokortisizmli köpeklerde klinik belirtiler ve fiziksel muayene bulguları (11, 13,14).

♦ **Klinik Belirtiler**	♦ **Fiziksel Muayene Bulguları**
Poliüri, Polidipsi	Endokrin alopesi
Polifaji	Epidermal atrofi
Hızlı soluma	Kılların yeniden uzayamaması
Abdominal şişkinlik	Abdominal şişkinlik
Endokrin alopesi	Hepatomegali
Halsizlik	Kas atrofisi
Letarji	Deride hiperpigmentasyon
Kalsinozis kutis	Komedonlar
♦ **Deride;**	Kalsinozis kutis
Hiperpigmentasyon	Testis atrofisi
İdrar kaçırma	Nörolojik belirtiler
Kalıcı anöstrüs (dişiler)	Fasiyal paraliz
Düşük libido (erkekler)	♦ **Solunum güçlüğü;**
♦ **Nörolojik belirtiler;**	Taşipne
Stupor	Miyotoni
Ataksi	Topallık (ligament laksisitesi, yırtığı)
Daireler çizme	
Amaçsız dolaşma	
Volta atma	
Davranış değişiklikleri	
♦ **Solunum güçlüğü;**	
Taşipne	
Topallık (ligament problemleri)	
Tutuk yürüyüş (Myotoni)	

2.2.1. Komplikasyonlar

HAC bağlı olarak sistemik hipertansiyon, pyelonefritis, idrar kesesi taşları, glomerülopati, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği, pankreatitis, insüline dirençli diyabet mellitus, steroid hepatopatisi, pulmoner tromboembolizm, kalıcı anöstrüs, hipofiz makrotümör sendromu, dejeneratif miyopati ve psödomiyopati gibi önemli komplikasyonlar oluşmaktadır (13-16).

Tablo 2. Köpeklerde hiperadrenokortisizme bağlı komplikasyonlar (13,14).

♦ Sistemik hipertanisyon
♦ Pyelonefritis
♦ İdrar kesesi taşları
♦ Glomerülonefropati
♦ Konjestif kalp yetmezliği
♦ Pankreatitis
♦ İnsilüne dirençli diabetes mellitus
♦ Steroid hepatopatisi
♦ Pulmoner tromboembolizm
♦ Kalıcı anöstrüs
♦ Hipofiz makrotümör sendromu
♦ Dejeneratif miyopati
♦ Psödomiyotoni

2.3. Laboratuvar Bulguları

2.3.1. Hematolojik Profil

Hiperadrenokortisizmli köpeklerin hematolojik profilinde nötrofilik lökositoz, monositozis, lenfopeni ve eozinopeni ile karakterize belirgin stres lökogramı dikkati çeker. Ayrıca trombositozis ve orta derecede eritrositozis (dişilerde androjenlerin kemik iliği üzerine stimülator etkisine bağlı olarak) gözlenmektedir (11-14).

2.3.2. Biyokimyasal Profil

Hiperadrenokortisizmli köpeklerin biyokimyasal profilinde önemli değişiklikler gözlenir. Bunlar serum alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) aktivitelerinde önemli düzeyde artışlardır. Serum ALP aktivitesindeki artış glukokortikoidler (GC) tarafından indüklenen spesifik bir hepatik izoenzimdeki artışa bağlı olarak

şekillenir. Serum ALT ve AST aktivitelerinde artış hafif düzeydeki hepatik nekrozun yanısıra karaciğerde glikojen birikmesi sonucu meydana gelir. Steroid hepatopatisine bağlı olarak bilurubin seviyesi yükselmez, serum safra asitlerinde hafif artışlar belirlenebilir. GC'lerin yağ katabolizmasını yükseltmesi sonucu hiperkolestrolemi şekillenir. GC'lerin insüline antagonistik etki etmesi ve glikonogenezisi artırması sonucu hiperglisemi oluşur. Poliüriye bağlı olarak bazı olgularda düşük kan üre nitrojen (BUN) düzeyi şekillenir. GC'lerin fosfrorun idrarla atılımını artırmasına bağı olarak hipofosfatemi gelişir. Hiponatremi, hiperkloremi ve hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları şekillenebileceği gibi, sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonları referans aralıkta da seyredebilir. İdrar dansitesi (<1.008) düşüktür. GC'lerin aşırı sekresyonuna bağlı olarak oluşan immunsupresyon nedeni ile alt idrar yolu enfeksiyonları oluşmaktadır. İdrar analizlerinde glikozüri, piyuri ve bakteriüri belirlenir. Buna ilaveten proteinüri HAC'lı köpeklerde yaygın bir bulgudur. Proteinürinin nedeni, GC kaynaklı sistemik ve glomerülar hipertansiyon, glomerülonefritis veya glomerülosklerozolabilir (7, 13, 14).

Tablo 3. Hiperadrenokortisizmli köpeklerde belirlenen klinikopatolojik bulgular (7, 13, 14).

Tam Kan Sayımı	**Serum Biyokimya Paneli**	İdrar Analizi
♦ Nötrofili	♦ Alkalen fosfataz aktivitesinde artma	♦ İdrar özgül ağırlığı <1.020 (1.008)
♦ Lenfopeni	♦ Alanin aminotransferaz aktivitesinde artma	♦ Üriner sistem enfeksiyonu
♦ Eozinopeni	♦ Hiperkolestrolemi	♦ Proteinüri
♦ Monositoz	♦ Hipertrigliseridemi	
♦ Eritrositozis	♦ Lipemi	
♦ Trombositozis	♦ Hiperglisemi	
	♦ Açlık ve tokluk safra asitlerinde artış	

2.4. Tanı Yöntemleri

Hiperadrenokortisizmden şüphelenilen olguların tanısında, klinik bulgular, fiziksel muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (13, 14). HAC'ın laboratuvar tanısı için hemotoloji, serum biyokimyası, idrar analizi ve hormon analizleri (tek tek ve/veya dinamik testler) yapılmaktadır. Kesin tanı için düşük doz deksametazon süpresyon testi (LDDST), yüksek doz deksametazon süpresyon testi (HDDST)

ve ACTH uyarım testi yapılabilir. Bazal plazma ya da serum kortizol seviyesinin belirlenmesinin günlük ritim ve çeşitli hastalıklara bağlı olarak tanısal önemi sınırlıdır (7, 13, 14).

Adrenal fonksiyonların belirlenmesinde ACTH uyarım testi, LDDST ve idrar kortizol/kreatin oranından (UCCR), adrenal ve hipofiz tümörlerinin belirlenmesinde abdominal radyografi, ultrasonografi, abdominal ve kranial bilgisayarlı tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinden yararlanılmaktadır (7,11-14).

2.4.1. Adrenal Fonksiyon Testleri

2.4.1.1. Adrenokortikotropik Hormon Uyarım Testi

HAC'ın izlenmesinde en pratik yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmektedir. ACTH uyarım testinin amacı, adrenokortikal rezerv kapasitesinin değerlendirilmesi ile primer veya sekonder adrenokortikal yetmezliğin teşhisidir. İdrar kortizol/kreatinin oranı (UCCR) ve LDDST'ye göre doğruluk düzeyi daha düşüktür (5). Deksametazon testlerine göre daha hızlı ve ucuzdur ve yanlış pozitif sonuçlarla daha az karşılaşılır. ACTH uyarım testi, köpeklerde hipoadrenokortisizm ve IA-HAC'ın doğrulanması ve HAC tedavisinin izlenmesinde kullanılan bir testtir (17-19). ACTH uyarım testi PD-HAC ve AT ayırıcı tanısında kullanılmaz (18). HAC'ın güçlü göstergeleri olan olgularda, ACTH uyarım testi düşük veya normal çıkarsa, atipik seks hormonu sekrete eden adrenal tümörün düşünülmesi gerektiği ve seks hormonları (progesteron, 17-hidroksiprogesteron, estradiol, testosteron) ile birlikte ACTH uyarım testinin tekrarlanması tavsiye edilmektedir (20). Sağlıklı köpeklerde normal kortizol konsantrasyonu 100-300 nmol/L olarak kabul edilmektedir (17). ACTH uyarım testi sonrası, kortizol konsantrasyonunun 400-600 nmol/L düzeyi, adrenal kökenli Cushing; 500 nmol/L ve üzeri kortizol düzeyleri ise hipofiz kökenli Cushing olarak yorumlanmaktadır. Kortizol düzeyinin >1000 nmol/L olması, hipofiz kökenli Cushing için pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir (17). ACTH uyarımı, normal köpeklerde serum kortizol konsantrasyonunda 10 µg/dl (>300 nmol/L)'nin üzerinde artışa neden olurken, HAC olgularında ise serum kortizol konsantrasyonu 20 µg/dl (>600 nmol/L)'nin üzerinde artış gösterir. ACTH uyarım testi ile kortizol sekrete eden AT'li köpeklerin %60'ı, PD-HAC'lı köpeklerin %85'i teşhis edilebilir. (19) Adrenal tümör kökenli HAC olgularının küçük bir kısmında ACTH cevabı normal olabilir. Bu durumda klinik bulgular HAC'ı işaret ediyorsa, LDDST tavsiye edilmektedir (17). IA-HAC olgularında

hiperkortizoleminin klinik belirtilerine rağmen kortizol düzeyleri düşük olabilir. Doğal HAC olgularında, ACTH uyarım testi sonrasında kortizol düzeylerinin önemli düzeyde (>150µg/dl) yükselmesi gerekir.

ACTH enjeksiyonu sonrasında kortizol konsantrasyonunun değerlendirilmesi (17).

- ♦ 400-600 nmol/L düzeyi; AD-HAC şüphesi,
- ♦ 500-600 nmol/L düzeyi; PD-HAC şüphesi,
- ♦ 600-700 nmol/L düzeyi; PD-HAC şüphesi,
- ♦ 700-800 nmol/L düzeyi; kuvvetle muhtemel PD-HAC,
- ♦ 800 nmol/L ve üzeri; PD-HAC için diagnostik olarak kabul edilir.

Tablo 4. Köpeklerde ACTH uyarım testinin yorumlanması (18).

♦ **Kortizol konsantrasyonu**
♦ <2µg/dl; hipoadrenokortisizm
♦ <6µg/dl; IA-HAC
♦ 6-18µg/dl; Normal
♦ 18-24µg/dl; pozitif spontan HAC
♦ >24µg/dl; güçlü pozitif spontan HAC

2.4.1.2. Düşük Doz Deksametazon Süpresyon Testi

LDDST, köpeklerde HAC'ın doğrulanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. LDDST spontan HAC'ın izlenmesi ve PD-HAC/AD-HAC ayırıcı tanısında kullanılmakla birlikte IA-HAC'ın tanısı ve tedavi cevabının izlenmesinde kullanılmaz (18, 22). LDDST'de kullanılan deksametazon dozu oldukça düşüktür, stresli hayvanlarda endojen ACTH sekresyonu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle test süresince hayvanın stresten uzak tutulması ve rahat ettirilmesi önemlidir (5, 17, 19, 22). LDDST'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %85-100 ve %44-73 olarak bildirilmektedir (22).

Sağlıklı ve stres altında bulunmayan köpeklerde normal kan kortizol konsantrasyonu 100-300 nmol/L aralığındadır, düşük doz deksametazon (0.01/0.015 mg/kg deksametazon, i.v.) uygulamasından 3 saat sonra yarı yarıya azalır, 8 saat sonra ise 20 nmol/L nin altına düşer (17). LDDST'de, uygulama sonrası 8. saat örneğinde, kortizol konsantrasyonunun 40 nmol/L düzeyinin üzerinde olması, fiziksel ve biyokimyasal değişikliklerle birlikte HAC'a yorumlanır (5, 17). Kortizol konsantrasyonun 8. saatteki artışı veya süpresyondan kaçış, PD-HAC için diagnostik kabul edilir, teşhis için başka

teste gerek yoktur. Serum veya plazma kortizolünün yetersiz süpresyonu (4 ve 8. saat örneklerinde kortizol konsantrasyonunun >1µg/dL veya >30 nmol/L olması) HAC için diagnostik değerdedir, fakat ayırıcı tanıda etkisizdir (19). LDDST ayırıcı tanı amacıyla da kullanılmaktadır. LDDST 3. saat örneğinde; 2 4. veya 8.saat örneklerinde, plazma kortizol konsantrasyonunun bazal değerin yarısından daha az olması (5) veya >40 nmol/L olması (21), PD-HAC; AD-HAC olgularında kortizol sekresyonu ACTH etkisinden bağımsız olduğu için daha yüksek değerler, AD-HAC olarak değerlendirilir. Düşük doz deksametazon, PD-HAC'lı köpeklerin %60'ında test sonrası 2-6. saatlerde hipofiz kökenli ACTH ve serum kortizol sekresyonunu baskılar, AD-HAC'lı köpeklerde ve PD-HAC'lı köpeklerin %40'ında baskılamaz. Bu durumda düşük doz deksametazon sonrası 4. saatte serum kortizol konsantrasyonunun <1.4 µg/dl olması veya bazal konsantrasyonun %50'sinden düşük olması ya da düşük doz deksametazon sonrası 8. saatte serum kortizol konsantrasyonunun bazal konsantrasyonun %50'sinden düşük olması baskılama olarak kabul edilir (18).

Tablo 5. LDDST yorumu ve PD-HAC/AD-HAC ayırıcı tanısı (22).

Bazal kortizol	**4. saat kortizol**	**8. saat kortizol**	**Sonuç**
Normal	<1.4µg/dl	<1.4µg/dl	Negatif
Normal-Artmış	>1.4µg/dl veya >%50 bazal	>1.4µg/dl veya >%50 bazal	PD-HAC veya AT
Normal-Artmış	<1.4µg/dl veya <%50 bazal	<%50 bazal	PD-HAC
Normal-Artmış	>1.4µg/dl	>1.4µg/dl	AT

2.4.1.3. Yüksek Doz Deksametazon Süpresyon Testi

HDDST, köpeklerde HAC'ın araştırılması ve PD-HAC/AT ayırıcı tanısında kullanılır (20, 21, 23, 24). PD-HAC'lı köpeklerin çoğunda, glukokortikoid geribildirim duyarlılığının azalmasına rağmen, HDDST ile ACTH sekresyonu baskılanır (5). AT olgularında, HDDST sonrası 3. ve 8. saat örneklemelerinde, kortizol düzeyi hiçbir zaman bazal değerin yarısının altına düşmez. Olguların çoğunda hafif düşme görülür veya hiç düşmez (17). Kortizol sekrete eden AT olgularında deksametazon verilmesi, plazma kortizol konsantrasyonu ve CCR'de paradoksik yükselmeye neden olur. AT kökenli hiperkortizolizm PD-HAC'nın baskılanamayan formlarından plazma ACTH ölçümü ile ayırt edilebilir. AT olgularında ACTH konsantrasyonunun

düşük olması gereklidir. Ayrıca AT varlığı, ultrasonografi, BT ve MRG muayeneleriyle de araştırılabilir (5). ACTH bağımlı hiperkortizolizm olgularının büyük bir çoğunluğunda ACTH hipersekresyonunun kaynağı, hipofiz kökenli kortikotropik adenomdur. ACTH hipersekresyonu hipofiz bezinin anterior lobundan ve pars intermediadan orijin alır, olguların %75-80'inde adenom hipofizin anterior lobunda bulunur. HAC olgularının yaklaşık dört yada beşte birinde pars intermediada kortikotropik bir adenom vardır ve pars intermedia tümörleri, hormon sentezinin spesifik hipotalamik kontrolünün pars intermediada olması nedeniyle anterior lob tümörlerinden daha büyüktür. Aynı zamanda pars intermedia glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonunu baskılayan direkt nöral kontrol (tonik dopaminerjik inhibisyon) altındadır. Bu nedenle pars intermedia orijinli PD-HAC olgularında deksametazon supresyonuna direnç gelişebilmektedir. Spontan hiperkortizolizmin diğer formlarında, kortizolün aşırı salınımı hipofiz ACTH etkisinden bağımsızdır, bu yüzden deksametazondan etkilenmez. Anterior lob tümörü nedeniyle glukokortikoid geribildirimine duyarlılığın bozulması, HDDST ile gösterilebilir. Plazma kortizol veya UCCR testinde bazal değerin %50'sinden fazla azalma PD-HAC'ı doğrular. Hipofiz kökenli bazı olgularda, pars intermedia veya dirençli bir anterior lob tümörü nedeniyle %50'den daha az bir baskılama olduğu zaman plazma ACTH konsantrasyonunun ölçümü gereklidir. PD-HAC olgularında, yüksek plazma kortizol konsantrasyonlarına rağmen plazma ACTH konsantrasyonu tamamen baskılanmaz (5). HDDST, PD-HAC'lı köpeklerde hipofizden ACTH sekresyonunu baskılamak için kullanılır. Uygulama (0.1 mg/kg dekzamethazon, i.v.) sonrası 4. veya 8. örneklerinde serum kortizol konsantrasyonunun <1.4 µg/dl veya bazal değerin %50'sinden düşük olması, baskılama olarak kabul edilir. (18) Köpeklerde PD-HAC olgularında, baskılama daha çok 4. saatte olduğu için 4. saat örneğinde kortizol konsantrasyonunun <1.5 µg/dl, 8. saat örneğinde ise kortizol konsantrasyonunun >1.5 µg/dl olduğu sıklıkla gözlenir. AT olgularında ise 4 ve 8. saat örneklerinde (>1.5 µg/dl) baskılanma olmaz (21).

2.4.1.4. Endojen Adrenokortikotropik Hormon Ölçümü

PD-HAC ve AD-HAC olgularının ayırıcı tanısında kullanılan önemli bir testtir (12, 13, 20). ACTH düzeyi hipofiz kökenli olgularda anormal seviyede yüksek (>40 pg/ml) iken adrenal kökenli veya IA-HAC olgularında anormal düzeyde (<20 pg/ml) düşüktür (17, 19). ACTH referans aralığı köpeklerde 10-70 pg/ml'dir (18).

Tablo 6. Köpeklerde ACTH ölçümü (18).

♦ **Hiperadrenokortisizmli Köpeklerde ACTH**
♦ < 10pg/ml; AD-HAC
♦ 10-45 pg/ml; anlamlı değildir.
♦ >45pg/ml; PD-HAC

2.4.1.5. İdrar Kortizol/Kreatinin Oranı (Urine Cortisol/Creatinine Ratio-UCCR)

İdrar kortizol/kreatinin oranı (UCCR) HAC'ın izlenmesinde önemli bir testtir. UCCR idrar kortizol (µmol/l) konsantrasyonunun kreatinin konsantrasyonuna (µmol/l) bölünmesiyle elde edilir (19, 21). HAC'dan şüphelenilen hastalarda tarama testi olarak kullanılır. Testin yapılabilmesi için ev ortamında strese neden olmadan sabah idrarının alınması gerekir. Stres nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Sağlıklı köpeklerde referans değeri $<10x10^6$'dir. Tek örnekte değerlendirme imkânı vermesi açısından avantajlı bir testtir, fakat HAC'da kesin teşhis ve tedavi kararı öncesinde dinamik kortizol testleri ile doğrulanması gerekliliği (17) ve köpeklerde non-adrenal hastalıklarda yanlış pozitif test oranının (%76-79) oldukça yüksek olması dezavantajıdır (19). Yüksek sensitivite ve düşük spesifitesine rağmen UCCR, negatif doğruluk oranının yüksekliği nedeniyle tavsiye edilmektedir. UCCR normal ise HAC yoktur, diğer taraftan UCCR'nin yüksek olması HAC için pozitif bulgudur ve LDDST veya ACTH uyarım testi ile doğrulanması gerekir (18,19). UCCR, PD-HAC/AD-HAC ayırıcı tanısında güvenilir değildir, fakat UCCR > 100 olması güçlü pozitif PD-HAC bulgusudur (19).

2.4.2. Diagnostik Görüntüleme

Diagnostik görüntüleme (DG) kapsamında, abdominal radyografi, abdominal ultrasonografi (AU), bilgisayarlı tomografi (CT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) (abdomen ve beyin) PD-HAC ve AD-HAC olgularının ayırımında ve tanısında kullanılabilmektedir. Abdomenin tanısal olarak görüntülemesi birçok olguda adrenal korteksin beningn ve malignant tümörlerini ayırt etmek içinde kullanılabilir (7, 11-14, 19).

2.4.2.1. Torakal ve Abdominal Radyografi

HAC tanısı yalnızca görüntüleme ile yapılamaz ve hormon testlerine dayanmalıdır. Ayrıca, normal büyüklükte adrenal bezlerin bulunması HAC'ı

elimine etmez (12). Torasik radyografilerde bronşiyal mineralizasyon görülebilir ve HAC tanısı ile uyumludur. HAC olan köpeklerdeki en tutarlı radyografik bulgular abdomendeki yağ dağılımının artmasına sekonder olarak abdominal kontrastta artma, steroid hepatopatinin neden olduğu hepatomegali, poliürik durumda sekonder olarak idrar kesesinde büyüme ve en dikkat çeken bulgu, trake, bronşlar, deri ve abdominal damarlar olmak üzere yumuşak dokularda kalsifikasyondur. En önemli ancak nadir bulgu adrenal bez bölgesindeki yumuşak doku kitlesi veya kalsifikasyondur. Kalsifikasyon sıklığı adenom ile karsinom arasında eşit olarak dağılır. Adrenokortikal bir adenomun akciğer paranşimine metastazı radyografik muayenede bariz olarak tespit edilir (7, 13, 14).

2.4.2.2. Abdominal Ultrasonografi

AU, adrenal bezlerinin boyut ve biçimini değerlendirmek ve abdomendeki anormalliklerin aranması için kullanılmaktadır. Adrenal bezin eni en iyi aydınlatıcı parametredir. Sağlıklı köpeklerde adrenal bezin maksimum eni 0.4 ila 0.75 cm arasındadır. HAC olan bir köpekte çift taraflı simetrik normal boyutlu veya büyük adrenal bezlerin bulunması PD-HAC'ın neden olduğu adrenal hiperplaziye işarettir (7, 13, 14). Choi ve ark. (25) tarafından yapılan bir araştırmada küçük köpeklerin adrenal bezlerinin daha küçük olduğu belirlenmiş olup normal bir adrenal bezin adrenal hiperplaziden ayırt edilme ölçütü için eşik değer olarak 0.6 cm'lik bir eşik değer önerilmiştir. Bento ve ark. (26) tarafından yapılan çalışmada ise, adrenal bez dışı hastalığı olan köpeklerden oluşan büyük bir popülasyonu kapsayan çalışmada yaşa bağlı olmaksızın ağırlığı 12 kg veya daha az olan köpeklerin adrenal bez eninin 0.62 cm'den 12 kg'dan ağır olan köpeklerin adrenal bez eninin ise, 0.72 cm'den büyük olmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. PD-HAC'ı olan köpeklerdeki adrenal bezler benzerdir. Ancak boyut ve biçim açısından tam olarak aynı değildir. Sınırları düzensiz değil düzgün olmalıdır, genişlikleri 2cm'i geçebilir; bombeli bir kranyal veya kaudal kutbu olabilir ve çevre kan damarlarını ya da organları istila etmez. PD-HAC'lı köpeklerde bilateral simetrik genişleme, AT'lı köpeklerde soliter adrenal kitle ve kontralateral bezin atrofisi beklenir. Bununla birlikte, PD-HAC'lı bazı köpeklerde normal görünen adrenal bezler belirlenirken, diğerlerinde adrenal kitleyle karıştırılabilecek asimetrik nodüler hiperplazi mevcuttur. Adrenal kitleleri olan bazı köpeklerin normal görünen bir kontralateral bezi vardır. Daha küçük olan bezin maksimum kalınlığı, asimetrik hiperplaziye (>5 mm) karşı adrenal tümörleri (<5 mm) ayırt etmeye yardımcı olur. Bir adrenal tümör tipik olarak adrenal bir kitle olarak tanımlanır ve boyutu, maksimum genişliği 1 ila

8 cm'den daha büyüktür. Küçük adrenal kitleler (<2cm) çoğunlukla düzgün bir kontürdedir ve adrenal bezin sadece bir kısmını distorsiyona uğratabilir. Adrenal bezin bir veya her iki kutbu hala normal gözükebilir. Büyük adrenal kitlelerle (>4cm) adrenal bez genelde distorsiyona uğrar ve tanınmaz hale gelir. Bezin kontürü düzensizleşir ve bitişik kan damarları ile en başta böbrek olmak üzere organlara baskı veya yayılma gösterebilir. Bu değişiklikler adrenokortikal karsinomu düşündürür ve genellikle kitle ne kadar büyükse karsinom olma ihtimali yüksektir. Etkilenmeyen kontrolateral adrenal bez, AD-HAC kaynaklı adrenokortikal atrofi nedeniyle küçük veya saptanamaz olmalıdır. Ancak normal boyutlu kontraletreal adrenal bez AD-HAC'ı elmine etmez. Klinik bulguların HAC'ı desteklediği olgularda bir adrenal kitlenin saptanması ve kontralateral adrenal bezin normal ila büyük olması PD-HAC ile birlikte feokromositom, fonksiyonel adrenokortikal tümör ya da fonksiyonel olmayan bir adrenal tümör olabilen eş zamanlı bir adrenal kitle ihtimalini düşündürür. HAC'ı doğrulanmış olgularda normal boyutlu adrenal bezlerin bulunması en çok PD-HAC tanısı ile uyumludur. Değişen boyutlarda çok sayıda nodülün görüldüğü bilateral adrenomegali bulgusu makronodüler hiperplaziyi gösterir (14).

Tablo 7. Hiperadrenokortisizmli köpeklerde abdominal, torakal radyografi ve abdominal ultrasonografi ile belirlenen anormallikler (14).

Abdominal Radyografiler	**Torakal Radyografiler**	**Abdominal Ultrasonografi**
Hepatomegali	Trake ve bronşlarda kalsifikasyon	Bilateral adrenomegali (PD-HAC)
İdrar kesesinde dolgunluk	Vertebralarda osteoporozis	Adrenal kitle (AD-HAC)
İdrar kesesi taşları	Adrenokortikal karsinomun pulmoner metastazları	Tümör trombusu (AD-HAC)
Adrenal kitle	Pulmoner tromboembolizm	Hepatomegali
Kalsifiye adrenal bez	Hipovaskuler akciğer sahaları	Hiperekojenik karaciğer
Yumuşak dokularda distrofik kalsifikasyon	Alveolar infiltratlar	İdrar kesesinde şişkinlik
Kalsinozis kutis	Sağ taraflı kardiyomegali	İdrar kesesi taşları
	Plöral efüzyon	Adrenal bezde kalsifikasyon (AD-HAC)
		Yumuşak dokularda distrofik kalsifikasyon

2.4.2.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme

BT ve MRG hipofiz bezini bir makroadenom için değerlendirmede, adrenal bezlerin boyutunu ve simetrisini ölçmede, bitişik damar yapısında bir adrenal tümör trombusunu belirlemede kullanılabilir. BT ve MRG için başlıca endikasyonlar, makrotümörü düşündüren klinik bulguları olan bir köpekte görülebilir bir hipofiz tümörünün varlığını doğrulama veya PD-HAC tanısı konmuş bir köpekte hipofiz kitlesinin saptanması halinde sahibinin hipofiz irradyasyonu ya da hipofizektomi uygulanmasına istekli olduğunda ve adrenalektomi öncesinde adrenal kitlenin boyutu ile kitlenin çevre kan damarları, organlar ve vücut duvarına infiltrasyonunun derecesini değerlendirmektir. MRG, küçük hipofiz tümörlerini saptamakta, ödem, kistler, kanama ve nekroz gibi bağlantılı tümör özelliklerini ortaya çıkarmada ve adrenal bezlerin görüntülenmesinde BT'den üstündür (7, 14).

2.5. Tedavi Yöntemleri

Hiperadrenokortisizmin tedavisi medikal, şirurjikal veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde yapılabilir (27-30).

2.5.1. Medikal Tedavi

2.5.1.1. Trilostan (Vetoryl, Dechra) Tedavisi

Trilostan 3-β-hidroksisteroid dehidrojenazı yarışmalı olarak inhibe ederek adrenal steroid biyosentezini engelleyen, kısa etkili, sentetik bir steroid analoğudur. *Trilostan* hali hazırda HAC sağaltımında tercih edilen enzim blokörüdür. *Trilostan* PD-HAC ve AD-HAC'ı olan köpeklerde ekilidir ve HAC'ı olan köpeklerde klinik belirtileri uzun süre kontrol altına alabilir (27-30). *Trilostan*, PD-HAC'için birincil sağaltım yöntemi, *Mitotan*'ın etkisiz kaldığı veya ilaç duyarlılığına ilişkin problemler nedeniyle kullanılabilir olmadığı zamanlarda bir alternatif, AD-HAC'ı olan köpeklerde adrenalektomi öncesinde HAC'ın neden olduğu metabolik düzensizlikleri tersine çevirme aracı ve AD-HAC'a neden olan metastazik adrenokortikal tümörleri olan köpeklerde klinik belirtileri kontrol altına almak için medikal bir seçenektir. Tedaviye gıda ile günde 1 kez 2-6 mg/kg olarak hesaplanır ve uygulamadan 4 saat sonra ACTH uyarım testinin sonucuna göre doz ayarlaması yapılır. ACTH uyarım testi tedavi başlangıcından sonraki 1-2. haftalarda ve daha sonra 1 ve 3 ay sonra veya herhangi bir sorun meydana gelirse daha sık olarak yapılmalıdır. ACTH uygulaması sonrası kortizol konsantrasyonu <20 nmol/l (<0.7μg/dl) ise, 5-7 gün boyunca tedavi durdurulmalı ve daha sonra düşük dozda tekrar

başlanılmalıdır. ACTH uygulaması sonrası kortizol konsantrasyonu >120nmol/l (>4.3µg/dl) ise, *trilostan* dozu artırılmalıdır. ACTH uygulaması sonrası kortizol konsantrasyonu 20 ve 120 nmol/l (<0.7µg/dl ve >4.3µg/dl) arasında ise ve hasta klinik olarak iyi kontrol ediliyorsa doz değiştirilmeden uygulamaya devam edilmelidir. Eğer hastanın klinik bulguları zayıf veya sadece kısmen kontrol altında ise; dozun günde 2 kez uygulanması gerekebilir (31-35). *Trilostan* 5, 10, 30, 60 ve 120mg'lık kapsüller halinde bulunmaktadır. Doz ayarlamaları, anamnez, fiziksel muayene bulguları, serum elektrolitleri, ACTH stimülayon testi ve UCCR sonuçlarına göre yapılır. *Trilostan*'ın istenmeyen etkileri, letarji, kusma, hipoadrenokortisizm ile uyumlu elektrolit kaymalarıdır. İstenmeyen etkiler yok olana kadar *Trilostan* kesilmeli ve sonrasında *Trilostan* verilmeye daha düşük bir doz, verilme sıklığı veya herikisiyle yeniden başlanmalıdır (31-33). Çok az olguda *Trilostan* kaynaklı adrenokortikal nekroz nedeni ile kalıcı hipoadrenokortisizm bildirilmiştir. *Trilostan* tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra az sayıda köpekte akut ölüm geliştiği bildirilmiştir (36-38).

2.5.1.2. Mitotan (o,p'DDD; Lysodren) Tedavisi

Mitotan zona fasikülta ve zona retikülarisi seçici olarak yıkımlarken, zona glomerulozayı koruma eğiliminde olan insektisit kökenli bir ilaçtır. İnsektisit bir ilaç olarak değerlendirilmesi sırasında adrenokortikolitik etkileri belirlenmiştir (27-30). *Mitotan* tedavisi HAC tanısı kesinleştiğinde düşünülmelidir. Güçlü etkileri nedeniyle asla ampirik olarak kullanılmamalıdır. *Mitotan* tedavisinde iki tedavi protokolü kullanılmaktadır. ♦ Hipoaderenokortisizm belirtileri oluşturulmadan HAC'in kontrol edildiği geleneksel protokol, ♦ bütün adrenal korteksin yıkımlandığı medikal adrenaloktemi (HAC'ı hipoadrenokortisizme dönüştürmek). Başlangıçta geleneksel protokol tercih edilmektedir. Geleneksel protokolde, iki aşama bulunmaktadır; oluşturma (başlatma) aşaması (hastalığın kontrol edilmesi), idame (sürdürme) tedavi protokolü (klinik bulguların tekrar oluşumunu önlemek için hayat boyu tedavi) dür (34, 35).

♦ **Başlangıç (Oluşturulma) Fazı:** *Mitotan* 40-50 mg/kg gün dozda (Polidipsi veya eş zamanlı diabestes mellitusu olmayan) 25-35 mg/kg yemekle birlikte (az bir miktar bitkisel yağla karıştırıp) günlük doz ikiye bölünerek uygulanır. Başlangıç aşamasında düşük doz glukokortikoid (prednizolon, 0,25 mg/kg gün, oral) kullanılabilir. Sağaltımdan önce hasta sahibi hastanın günlük su tüketimini belirler. Sağaltım boyunca hastanın iştahı, su tüketimi, mental durumu, aktivitesi, kusma ve ishal takip edilmelidir. İştah ve su tüketimi belirgin şekilde azalırsa, depresyon, kusma veya ishal tespit edilirse sağaltım

durdurulur ve hipoadrenokortisizm oluşma riskine karşın ACTH stimülasyonu yapılarak kortizol seviyesi belirlenmelidir. Olguların çoğunda başlangıç tedavisi 5-14 günde sonuçlanır. Başlangıç fazı, iştah azalıp günlük su tüketimi 80ml/kg ulaştığında tamamlanmaktadır. İlk ACTH uyarım testi HAC belirtileri devam etse bile başlangıç fazı sağaltımına başlandıktan 5-7 gün sonra yapılmalıdır (34, 35, 39, 40).

♦ **Sürdürme (İdame) Fazı**: Periyodik olarak *Mitotan* uygulaması klinik bulguların tekarlanmasını engellemek için kullanılmaktadır. Sürdürme tedavisi için 50mg/kg/haftalık dozda *Mitotan* haftada 2 gün veya 3 güne bölünerek kullanılır. Tedavinin izlenmesi sürdürme tedavisine başladıktan 6-8 hafta ACTH uyarım testi sonucuna göre ve 3-6 ay arayla periyodik olarak ölçülür. Kortizol seviyesi ACTH uygulaması sonrası 2-5 µg/dl arasında olmalıdır. Hipoadrenokortisizm oluşursa prednizolon (0,25-0,5mg/kg, oral) uygulanırsa birkaç saat içinde klinik belirtiler düzelir. Glukokortikoid tedavisine 3-5 gün süre ile devam edilmelidir (27-30).

2.5.1.3. Ketokanazol Tedavisi

Kortizol üretiminde görevli sitokrom P-450 enzimini bloke ederek steroid sentezini engelleyen sentetik imidazol derviatı antifungal bir ilaçtır. Ayrıca ACTH sentezini de dengeler. Başlangıçta 5mg/kg dozda 12 saat ara ile başlanır 21 gün sonra ilaç uygulmasından birkaç saat sonra ACTH testi uygulanır (27-30, 39, 40).

2.5.1.4. Selegiline (L-Deprenyl) Hydrochloride (Anipryl, Eldepryl, Carbex)Tedavisi

Merkezi sinir sisteminde dopamin konsantrasyonunu artıran monoamin oksidaz inhibitörüdür. Dopamin hipofizin pars intermidasından salınan ACTH sekresyonunu inhibe eder (27-30). PD-HAC olgularının %30'una yakını hipofizin pars intermediusuyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Olguların %70'i dopaminin etki etmediği hipofizin pars distalisinden kaynaklanan tümörler nedeni ile oluşmaktadır. Bununla birlikte *selegiline* adrenal tümör olgularında etkili değildir. Yan etkileri az olmakla birlikte 2mg/kg dozda günde bir kez oral kullanılır (41, 42).

2.5.1.5. Medikal Adrenalektomi

Mitotan'ın 50-75mg/kg gün dozda 25 gün kullanımı ile adrenokortikal yıkımlanma ve kalıcı hipoadrenokortisizm oluşturulması amaçlanır. Tedavinin

üçüncü gününden itibaren glukokortikoid ve mineralokortikoid kullanımına başlanır ve hayat boyu devam edilir (27-30, 39, 40).

2.5.2. Hipofiz İrradyasyonu (Radyoterapi)

Hipofiz irradyasyonunun amacı kitleyi küçültmek ve makrotümör sendromunun gelişmesini önlemektedir. Köpeklerde PD-HAC tanısı konduğunda köpeklerin yaklaşık %50'sinde BT veya MRG ile saptanan hipofiz kitlesi bulunur. Hipofiz makrotümör sendromu olan köpeklerde irradyasyon başarılı bir şekilde tümör boyutunu küçültmekte ve nörolojik belirtileri azaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadır. Radyasyon tedavisinin hedefleri makrotümörün küçültülmesi, nörolojik bulguların azaltılması veya giderilmesi, HAC'ın klinik belirtilerinin azalması veya giderilmesi ile iyi bir yaşam kalitesi ile uzun süreli sağ kalımdır. Radyasyon sağaltımından sonra sağ kalım süresini etkileyen prognostik faktörlerin nörolojik bulguların şiddeti ile tümör boyutu olduğu belirtilmektedir (7, 13, 14). Theon ve ark. (43) nörolojik belirtileri hafif olan köpeklerde 25 aylık, şiddetli nörolojik belirtileri olan köpeklerde 17 aylık ve nörolojik belirtleri olup sağaltılmayan köpeklerde 5 aylık ortlama sağ kalım süreleri belirlemişlerdir. Kent ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmada hipofiz kitleleri olan ve radyasyon sağlatımı uygulanan 19 köpeğin ortalama sağ kalım süresinin 1405 gün ve 1, 2 ile 3 yıllık tahmini sağ kalım oranlarının sırasıyla %93, %87 ve %55 olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan hipofiz kitleleri olup radyasyon sağaltımı uygulanmayan 27 köpeğin ortalama sağ kalım süresi 551 gün ve 1, 2 ile 3 yıllık ortalama sağ kalım oranları sırasıyla %45, %32 ve % 25 olarak saptanmıştır.

2.5.3. Şirurjikal Tedavi

2.5.3.1. Transsfenoidal Hipofizektomi

Transsfenoidal cerrahi (TSS) tipik olarak bir hipofiz tümörünün cerrahi olarak çıkarıldığı bir kraniyotomi prosedürüdür. Küçük hayvan pratiğinde, TSS tipik olarak PD-HAC için kullanılır ve son zamanlarda büyümemiş adrenokortikotropik hormon (ACTH) üreten adenomların eşlik ettiği PDH-HAC için en etkili tedavi şekli olarak kabul edilmektedir. PD-HAC, köpeklerde doğal olarak oluşan HAC olgularının yaklaşık %80-85'inin nedenidir ve ACTH üreten hipofiz adenomu veya hipofiz ön veya ara lobunda kortikotropun hiperplazisi tarafından tetiklenir. Transsfenoidal hipofizektomi (TSH) köpeklerde PD-HAC için etkili uzun süreli bir sağaltımdır. Bununla birlikte, kesin tanı, adenom boyutu ve büyüme hızı, çevre doku ile ilişkisi, genel durum ve her vakada yer alan

nöroşirurjikal prosedür becerisinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, TSS uygunluğunu belirlemek için önemlidir. Temel prensip mevcut HAC vakasının PD-HAC, yani ACTH üreten bir adenom veya hipofiz ön veya orta lobundan kaynaklanan kortikotrop hiperplazisi olduğunu doğrulamaktır (45, 46, 49, 50). Endokrinolojik değerlendirmeler, özellikle plazma ACTH konsantrasyonu ve diagnositk görüntüleme, özellikle MRG kesin tanı için gereklidir. TSH'nın çoğunlukla hipofizleri büyümemiş veya ılmlı ölçüde büyümüş olan köpeklerde etkili olduğu belirtilmektedir. Büyümüş hipofiz tümörleri, TSS sonrası sağ kalım süresini kısaltabilir, klinik bulguların nüks oranını ve kalıcı sentral diabetes insipidus geliştirme riskini artırabilir (47, 48). Bu nedenle, MRG tabanlı sınıflandırma sistemine göre düzey IIIA'ya kadar olan adenomların tamamen çıkarılması TSS ile nispeten kolaydır ve uzun süreli remisyon ve hayatta kalma beklenebilir (45, 46, 49, 50).

2.5.3.2. Adrenalektomi

AD-HAC neden olan adrenokortikal tümörler için tercih edilen sağaltım yöntemidir. Preoperatif değerlendirme sırasında çevre organlar veya kan damlarlarında metastazik lezyonlar veya yayılma saptanmadığı veya eş zamanlı bir hastalığının olmadığı durumlarda endikedir (51-53). Büyük tümöleri olan, metastazik lezyonları veya böbrek ya da vücut duvarına infiltre olan tümörlere sahip düşük antitrombin III konsantrasyonu ve HAC'ın ileri klinik belirtlerini gösteren köpeklerde ciddi post-operatif komplikasyonlar gelişebilir. Bu olgularda *Trilostan* ile sağaltım adrenalektomiye alternatiftir. *Trilostan*'ın anitümoral etkisi yoktur ancak tümör tarafından kortizol sekresyonunu azaltmada etkili olup HAC'in klinik belirtilerini kontrol altına almada etkilidir. Opreayon öncesi 3-4 hafta *Trilostan* ile sağaltım HAC'in metabolik düzensizliklerini tersine çevirebilir ve adrenalektomi ile ilişkili komplaksyonları en aza indirir. Kortizol üreten adrenal tümörlerin operasyon sonrasında yönetilmesi, eş zamanlı olarak immun sistemin bakılanması, yara iyileşmesinin gecikmesi, sistemik hipertansiyon, hiperkoagülasyon, tümörün çevre kan damarları ve yumuşak dokulara yayılmış olması, post-operatif olarak pankreatitis gelişme potansiyeli ve kitle uzaklaştırıldıktan sonra hipoadrenokortisizm nedeni ile zordur. Adrenalektomi tek taraflı yapılıyorsa; kontralateral normal adrenokortikal doku fonksiyonel hale geldikten sonra prednizon desteği kesilmelidir. Çift taraflı adrenalektomi uygulanan köpeklerde yaşam boyu prednizon sağaltımı gereklidir (27-30).

3. Sonuç

Hiperadrenokortisizm köpeklerde sık karşılaşılan endokrinopatilerden biri olmakla birlikte, hasta sahipleri kronik seyirli olmasına bağlı olarak uzun süre sonra hastalığın farkına varabilmektedir. Bu nedenle orta yaşlı, geriatrik, bazı küçük ve büyük ırk köpeklerde görülme olasılığının yüksek olması nedeni ile hipofiz ve adrenal tümörler yönünden kontrol edilmesi önem arz etmektedir. Bunun yanında tedavide son yıllarda *Trilostan* uygulamaları önem kazanmıştır. Ayrıca *glukokortikoid reseptör antagonistlerinin* AD-HAC'ın *dopamin ve somatostatin* inhibitörlerinin PD-HAC tedavisinde etkileri üzerine yapılan araştırmalar dikkati çekmektedir.

Kaynaklar

1. Meyer J, Harwey JW. Veteriner Laboratuvar Hekimliği Yorumlama ve Tanı. Yeşildere T, Deprem O (Çeviri Editörleri). 1. Baskı, Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010.

2. Ramsey I, Herrtage M. Laboratory evaluation of adrenal diseases. BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. Williers E, Ristic J, eds. 3rd Ed. England, Gloucester: BSAVA; 2016:353-372.

3. Barret EJ. Adrenal bez. Medikal Fizyoloji. Baştuğ M, Uzun M, Edremitoğlu M, Eroğlu HA (Çeviri Editörleri). 3. Baskı. Türkiye, Malatya: Medipres; 2019: 1018-1033.

4. Cushing, H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Obes Res. 1932; (2): 486–508.

5. Kooistra HS, Galac S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. Top Companion Anim Med. 2012;27(1):21-24.

6. Kooistra HS, Galac S, Buijtels JJ, Meij BP. Endocrine diseases in animals. Horm Res. 2009; 71(Suppl 1):144-147.

7. Behrend E. Canine hyperadrenocorticism. Canine and Feline Endocrinology. Feldman E, Nelson R, Reusch C, Scott-Moncrieff J, eds. 4th ed. USA, St. Louis: Elsevier; 2015:377–451.

8. O'neill, DG, Scudder C, Faire JM, et al. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. J Small Anim Pract. 2016; 57: 365–373.

9. Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. Vet J. 2019; 252:105342.1-8.

10. Bruyette D. Canine pituitary dependent hyperadrenocorticism series. Part 2:diagnostic approach. Today's Vet Pract. 2016;6(1):36–44.

11. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. Mooney CT, Peterson ME, eds. BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology. 3rd ed. Gloucester: BSAVA; 2004:150- 171.

12. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). J Vet Intern Med. 2013; 27(6): 1292-1304.

13. Perez-Alenza MD, Melian C. Hyperadrenocorticism in Dogs. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote´ E, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat. 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2017: 1796–1811.

14. Nelson RW, Maggiore AD. Disorders of the Adrenal Gland. Nelson RW, Couto CG, eds. Small Animal Internal Medicine, 6th ed.USA, St. Louis, Missouri: Mosby& Elsevier Inc; 2020:857-892.

15. Dunn K. Complications associated with the diagnosis and management of canine hyperadrenocorticism. In Practice. 1997;19 (5): 246-255.

16. Nichols R. Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1997; 27(2):309-320.

17. Kerr MG. Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Haematology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.

18. Nelson RW. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: Willard MD, Tvedten H, eds. Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2012:156-190.

19. Peterson ME. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. Clin Tech Small Anim Pract. 2007; 22(1):2-11.

20. Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. Vet J. 2019; 252:105343.

21. Gilor C, Graves TK. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. Top Companion Anim Med. 2011;26(2):98-108.

22. Lane LV, Rizzi TE. Low-dose dexamethasone suppression testing for hyperadrenocorticism. NAVC Clinician's Brief. 2010: 69-73.

23. Ramsey I, Ristic J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. In Practice. 2007; 29 (8):446-454.

24. Cook A. The Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. Todays Vet Pract. 2019; 9(1):44-50.

25. Choi J, Kim H, Yoon J. Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Vet Med Sci. 2011;73(8):985-989.

26. Bento PL, Center SA, Randolph JF, Yeager AE, Bicalho RC. Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal gland illnes. J Am Vet Med Assoc. 2016; 248 (6):652-660.

27. Sanders K, Kooistra HS, Galac S. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. Vet J. 2018; 241: 42-51.

28. Brown CG, Graves TK. Hyperadrenocorticism: treating dogs. Comp Vet Educ. 2007; 29 (3): 132-145.

29. Schofield I, Geddes R, Fenn J, Ramsey I. Update on the treatment options for canine hyperadrenocorticism. In Practice. 2020; 42 (10):540-546.

30. Ramsey I, Neiger R. Treatment of canine hyperadrenocorticism. In Practice. 2007; 29 (9):512-519.

31. Ramsey IK. Trilostane in dogs. Vet Clin Small Anim. 2010; 40 (2): 269–283.

32. Lemetayer J, Blois S. Update on the use of trilostane in dogs. Can Vet J. 2018; 59(4): 397–407.

33. Archer T. Trilostane for dogs with hyperadrenocorticism. Today's Vet Pract. 2021; 11(6):88-92.

34. Reine NJ. Medical management of pituitary dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. Clin Tech Small Anim Pract. 2007; 22: 18–25.

35. Reine NJ. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. Top Comp Anim Med. 2012; 27 (1):25-30.

36. Fracassi F, Corradini S, Floriano D, et al. Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. Vet Rec. 2015; 176: 49.

37. Alenza DP, Arenas C, Lopez ML, Melian C. Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Am Anim Hosp Assoc. 2006; 42: 269–276.

38. Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Vet Rec. 2002; 150:799–804.

39. Peterson ME. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2001; 31: 1005–1014.

40. Peterson ME, Kintzer PP. Medical treatment of pituitary dependent hyperadrenocorticism mitotane. Vet Clin North Am Small Anim Pract.1997; 27(2): 255-272.

41. Peterson, ME. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: should L-Deprenyl (Anypryl) ever be used? J Vet Intern Med. 1999; 13: 289–290.

42. Bruyette DS, Ruehl WW, Entriken T, Griffin D, Darling L. Management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism with l-deprenyl (Anipryl). Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1997; 27(2):273-286.

43. Théon AP, Feldman EC. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. J Am Vet Med Assoc. 1998; 213 (2): 225-231.

44. Kent MS, Bommarito D, Feldman E, Theon AP. Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. J Vet Intern Med. 2007; 21(5):1027-1033.

45. Hara Y. Transsphenoidal surgery in canines: safety, efficacy and patient selection. Vet Med (Auckl). 2020; 11: 1–14.

46. Moore SA, O'Brien DP. Canine pituitary macrotumors. Comp Vet Educ. 2008; 30 (1):34-41.

47. Hara Y, Teshima T, Taoda T, et al. Efficacy of transsphenoidal surgery on endocrinological status and serum chemistry parameters in dogs with Cushing's disease. J Vet Med Sci. 2010;72(4):397-404.

48. Teshima T, Hara Y, Taoda T, Teramoto A, Tagawa M. Central diabetes insipidus after transsphenoidal surgery in dogs with Cushing's disease. J Vet Med Sci. 2011;73(1):33-39.

49. Ihle SL. Pituitary corticotroph macro tumors diagnosis and treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1997; 27(2): 287-297.

50. Menchettia M, De Risiob L, Gallia G, et al. Neurological abnormalities in 97 dogs with detectable pituitary masses. Vet Q. 2019; 39 (1):57–64.

51. Scudder C, Kenny P, Niessen S. Treatment of canine and feline hyperadrenocorticism: trilostane and the alternatives. Comp Anim. 2015; 20 (4):230-238.

52. Beard K. Hyperadrenocorticism: the disease, diagnostics, and treatment for dogs. Vet. Nur. 2015; 6(1): 26-32.

53. Kintzer PP, Peterson ME. Diagnosis and management of canine cortisol secreting adrenal tumors. Vet Clin North Am Small Anim Pract.1997; 27(2): 299-307.

View publication stats