

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VİH-2019-0011

**ANEMİLİ KÖPEKLERDE PLAZMA LAKTAT
KONSANTRASYONUNUN İNCELENMESİ**

Gizem BATTAL

Yüksek Lisans Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Gizem BATTAL tarafından hazırlanan “Anemili Köpeklerde Plazma Laktat Konsantrasyonunun İncelenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06.08.2019

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Funda KIRAL
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Abuzer ACAR
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi



ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün/...../2019 tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatıma sağladığı katkıları, yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince eksik etmediği yardımları için danışman hocam Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ' a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Arş. Gör. Emek TUNA, Arş. Gör. Ceren DİNLER' e,

Çalışmada elde edilen verilerin, istatistik analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Nihat TOPLU, Doç. Dr. Değer ORAL TOPLU, Arş. Gör. Mehmet KAYA ve Arş. Gör. Solmaz KARAARSLAN' a,

Henüz öğrenciyken bana kapılarını açan, hala her anımda yanımda olan ve benden hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, hakkını asla ödeyemeyeceğim Vet. Hek. Burhan YILMAZ' a,

Tez çalışmam boyunca, nadir bulunan boş vakitlerini bana ayırıp yardım ve destek sağlayan, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen Doç. Dr. Mensure YILMAZ ÇAKIRGÖZ' e ve sevgili YILMAZ ailesine,

Tez dönemimde benimle birlikte çalışan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, iş arkadaşlarım Uzm. Vet. Hek. Serkan ÖZKAN, Uzm. Vet. Hek. Tuğba ERSOY' a,

İçinde olduğum ve bu sebeple mutluluk ve gurur duyduğum, Therapy Hayvan Hastanesi ailesine,

Her zaman yanımda olan, sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Laktat	3
2.1.1. Laktat Metabolizması	5
2.1.2. Hiperlaktatemi ve Nedenleri	9
2.1.2.1. A tipi mutlak hiperlaktatemi: oksijen yetersizliği ile ilişkili	10
2.1.2.1.1. Hiperlaktatemi ve şok	10
2.1.2.1.2. Sistemik hipoperfüzyon	11
2.1.2.1.3. Lokal hipoperfüzyon.....	12
2.1.2.1.4. Anemi ve hipoksemi	12
2.1.2.1.5. Karbonmonoksit.....	13
2.1.2.2. A tipi relatif hiperlaktatemi: artan oksijen talebi ile ilişkili.....	13
2.1.2.2.1. Egzersiz.....	13
2.1.2.3. B1 tipi hiperlaktatemi: altta yatan hastalık ilişkili	14
2.1.2.3.1. Hiperlaktatemi ve sepsis	14
2.1.2.3.2. Mikrosirkülatuar disfonksiyon ve mitokondriyel problemler.....	14
2.1.2.3.3. Adrenerjik etki: artmış glikolitik akış ve Na-K-ATPaz aktivitesi	15
2.1.2.3.4. Diğer altta yatan hastalıklar	16
2.1.2.3.4.1. Neoplaziler.....	16
2.1.2.3.4.2. Şeker hastalığı.....	17
2.1.2.3.4.3. Karaciğer ve böbrek hastalığı	18
2.1.2.3.4.4. Tiamin eksikliği	18

2.1.2.3.4.5. Hipertiroidi.....	19
2.1.2.4. B2 tipi hiperlaktatemi: ilaç ve toksin ilişkili.....	19
2.1.2.4.1. Glikokortikoidler	19
2.1.2.4.2. Alkoller (etanol, metanol, propilen glikol, etilen glikol).....	19
2.1.2.4.3. Asetaminofen ve salisilatlar	20
2.1.2.4.4. Adrenerjik agonistler ve semptomimetikler.....	20
2.1.2.4.5. Propofol	21
2.1.2.4.6. Siyanür/sodyum nitropurisit	21
2.1.2.4.7. Laktuloz	21
2.1.2.5. B3 tipi hiperlaktatemi: doğmasal.....	22
2.1.2.5.1. D-laktat	22
2.1.3. Klinikte Plazma Laktat Parametresi	22
2.2. Köpeklerde Anemi.....	23
2.2.1. Aneminin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi.....	24
2.2.2. Aneminin Sınıflandırılması.....	25
2.2.2.1. Morfolojik sınıflandırma.....	26
2.2.2.2. Patofizyolojik sınıflandırma	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Gereç.....	31
3.2. Yöntem.....	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Laboratuvar Bulgular	34
4.1.1. Hematolojik Bulgular	34
4.1.2. Biyokimyasal Bulgular	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	44
EK 1 (ADÜ-HADYEK Kararı)	64
ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

2,3 DPG	: 2,3 difosfogliserat
ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CO₂	: Karbondioksit
DO₂	: Oksijen sunumu
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
EG	: Etilen glikol
H⁺	: Hidrojen İyonu
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
İMHA	: İmmun aracılı hemolitik anemi
K	: Potasyum
L-Izomeri	: Laktat izomeri
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MELAS	: Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve stroke benzeri ataklar.
mmHg	: Milimetre civa
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat
PaO₂	: Arteryel oksijen basıncı
PDH	: Pirüvat dehidrojenaz
PG	: Propilen glikol
PLT	: Trombosit
POC	: Hasta başı
PRIS	: Propofol infüzyon sendrom

r	: Pearson korelasyon katsayısı
RBC	: Eritrosit
SCVO₂	: Santral venöz kan satürasyonu
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
TPN	: Total parenteral beslenme
VO₂	: Oksijen tüketimi
WBC	: Total Lökosit



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Laktik asit ve laktatın gösterilmesi	3
Şekil 2. L-laktat ve D-laktat stereoizomerlerinin gösterimi	4
Şekil 3. Glikoliz ve Krebs siklusunun gösterilmesi	6
Şekil 4. Sitolozde gerçekleşen glikoliz ve sonuçta laktatın açığa çıkması	7
Şekil 5. Laktat fermentasyonunun gösterilmesi	8
Şekil 6. Kori siklusunun; laktatın glikoneogenez yoluyla karaciğerde tekrar glikoza dönüştürülmesinin gösterilmesi	9
Şekil 7. Köpeklerde aneminin patofizyolojik nedenleri	28

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çok şiddetli anemili bir köpekte oral mukozanın gösterilmesi	25
Resim 2. Çalışmanın orta şiddetli anemi grubuna dahil edilen bir köpekten alınmış kan örneğinin, New metilen blue boyama ile hazırlanmış frotisinde, retikülosit gösterimi.	32



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hiperlaktateminin sebeplerine bağlı olarak sınıflandırılması.....	11
Tablo 2. Şiddetine göre aneminin derecelendirilmesi	25
Tablo 3. Anemilerin morfolojik sınıflandırması	26
Tablo 4. Köpeklerde anemilerin etiopatogenezisi	30
Tablo 5. Anemili köpeklerin bazı hematolojik bulgularının değerlendirilmesi.....	34
Tablo 6. Aneminin şiddetine göre bazı hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi	35
Tablo 7. Aneminin tipine göre gruplandırılmış köpeklerin bazı hemogram değerlerinin gösterilmesi.	36
Tablo 8. Sağlıklı ve anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonları	37
Tablo 9. Sağlıklı ve aneminin şiddetine göre gruplandırılmış köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.....	37
Tablo 10. Sağlıklı, rejeneratif ve nonrejeneratif anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi	38

ÖZET

ANEMİLİ KÖPEKLERDE PLAZMA LAKTAT KONSANTRASYONUNUN İNCELENMESİ

Battal, G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları (Veteriner) Yüksek Lisans Programı, Aydın.

Birçok klinik durumda, laktat düzeyinin belirlenmesinin önemi vurgulanırken anemik durumlarda aneminin tipi ve şiddetinin plazma laktat konsantrasyonuna etkisi tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu çalışmada anemili köpeklerde aneminin şiddeti ve tipinin plazma laktat konsantrasyonlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmada farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten 36 anemik, 12 sağlıklı, toplam 48 köpek çalışmaya dahil edildi. Anemili köpekler aneminin şiddetine ve tipine göre sınıflandırıldı. Hematolojik değerlendirmeler RBC, HGB, HCT ve MCV ölçümlerini kapsadı. Plazma laktat konsantrasyonları hasta başı analizörü ile kolorimetrik olarak test edildi. Anemili köpeklerde plazma laktat değeri sağlıklı köpeklere göre önemli ($p<0,05$) düzeyde yüksek bulundu.

Şiddetli anemili köpeklerde, plazma laktat değeri, sağlıklı köpeklere göre önemli ($p<0,05$) düzeyde yüksek belirlendi. Rejeneratif anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonları, sağlıklı köpeklere göre önemli ($p<0,05$) düzeyde yüksek belirlenirken, rejeneratif ve nonrejeneratif anemili gruplar arasında plazma laktat değerleri için önemli düzeyde farklılık belirlenmedi.

Bu çalışma ile köpeklerde aneminin tip ve şiddetinin plazma laktat konsantrasyonu üzerine etkisinin olabileceği ve bu verilerin gelecekte köpeklerde yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmaların yürütülmesi için bir referans olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Anemi, köpekler, laktat.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PLASMA LACTATE CONCENTRATION IN DIFFERENT DOGS

Battal, G. Aydin Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Internal Diseases (Veterinary) Master's Thesis Aydın.

In many clinical situations, the importance of determining the level of lactate is emphasized, while the effect of type and severity of anemia on plasma lactate concentration in anemic conditions is not fully known. The aim of this study was to evaluate the effect of type and severity of anemia on plasma lactate concentrations in dogs with anemia.

A total of 48 dogs (36 anemic, 12 healthy) of different breeds, ages and both sexes were included in the study. Dogs with anemia were classified according to the severity and type of anemia. Hematologic evaluations included RBC, HGB, HCT and MCV measurements. Plasma lactate concentrations were colorometrically tested on a point of care analyzer. Plasma lactate levels were significantly higher in dogs with anemia than healthy dogs ($p<0,05$).

Plasma lactate levels were significantly higher in dogs with severe anemia than in healthy dogs ($p<0,05$). Plasma lactate concentrations of dogs with regenerative anemia were significantly higher than healthy dogs ($p<0,05$), but there was no significant difference between regenerative and nonregenerative anemia groups for plasma lactate levels.

In this study, it was concluded that the type and severity of anemia in dogs may have an effect on plasma lactate concentration and that these data could be used as a reference for conducting more comprehensive studies in dogs in the future.

Key words: Anemia, dogs, lactate.

1. GİRİŞ

Laktat memeliler tarafından üretilen ve küçük hayvan hastalıklarını etkileyen en önemli bir biyobelirteçtir. Kan laktat düzeyinin ölçülmesinin, insanlarda çok çeşitli klinik sendromların teşhisinde, izlenmesinde ve prognozunun belirlenmesinde faydalı bir parametre olduğu kanıtlanmıştır. Küçük hayvanlarda da klinik kullanımı artmakta olup özellikle yoğun bakımda rolünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Pang ve Boysen, 2007).

Laktat anaerobik glikolizin son ürünüdür (Nalbant ve Karan, 2010). Laktat üretim hızı, hipoksi gibi durumlarda artmaktadır (Hood, 2005). Eritrositler, iskelet kası, beyin, cilt ve renal medulla hücreleri, laktat üretilip dolaşıma salan hücrelerdir (Fall ve Szerlip, 2005). Üretilen laktatın büyük bir kısmı karaciğer tarafından uzaklaştırılırken bir kısmı da kalp ve böbrek tarafından ortadan kaldırılır (Dugdale, 2010). Laktat, metabolizması için, birincil öneme sahip olan karaciğere taşınır ve eğer laktat üretimi karaciğerin metabolize edebileceği kapasiteyi aşarsa hiperlaktatemi oluşur (Nel ve ark, 2004).

Plazma laktat konsantrasyon ölçümleri ile ilgili çalışmalar, laktatın hem tedaviye yanıt hem de prognoz açısından, iyi bir öngörücü olduğunu göstermiştir (Vincent ve ark, 1983; Abramson ve ark, 1993). Çalışmalar, seri laktat ölçümlerinin tedavi başlangıcı ve yanıt değerlendirmede güvenilir olduğunu göstermiştir (Dellinger ve ark, 2008). Kedi ve köpek hekimliğinde pratikte, kan laktat değerinin ölçümünden, hipovoleminin belirlenmesinde, prognoz tayininde ve bazı hastalık gruplarında teşhisin konulmasında yararlanılır (Başer, 2006).

Köpeklerde ortalama laktat referans değeri 0,3-2,5 mmol/L arasındadır (Hughes, 2000). Hem veteriner hem de beşeri hastalar için 2 mmol/L' lik bir plazma laktat konsantrasyonu, hedeflenen bir ölçüt olarak belirtilmiştir (Pritte, 2006). Köpeklerde plazma laktat konsantrasyondaki artış derecelendirilmiştir. 3-5 mmol/L hafif artış, 5-8 mmol/L orta, 8 mmol/L ve üzeri ise şiddetli artış olarak değerlendirilmiştir (Mathews, 2012). Veteriner hastalarda seri laktat ölçüm ve takibinin faydası, çoklu çalışmalarda gösterilmiştir. Kan laktat konsantrasyonu, septik peritonit, bağışıklık aracılı hemolitik anemi, babezyozis, travma, gastrik dilatasyon-volvulus ve intrakranial hastalık gibi bir çok hastalık sürecinde önemli ölçüde yükselmiştir (Di Mauro ve ark, 2016).

Anemi başlı başına bir hastalık olmayıp birçok hastalığın seyri veya sonucunda ortaya çıkan bir bulgudur. Laboratuvar bulgusu olarak anemi, ilgili türde eritrosit sayısı veya

hematokrit (HCT) ile hemoglobin (HGB) konsantrasyonunun fizyolojik alt sınırın altına düşmesi ile karakterize edilir (Mills, 2012; Furman ve ark, 2014). Temel olarak eritrosit yapımı ile yıkımı veya kaybı arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir (Mills, 2012). Köpeklerde de sık rastlanılan, şiddeti ve tipi ile ilişkili olarak organizmanın tamamında önemli olumsuzluklara neden olabilen bu semptom, orta ve şiddetli derecede olduğunda klinik olarak belirlenebilir. Buna karşın hafif şiddetteki anemiler ancak laboratuvar bulgularla ortaya konulabilir (Tvedten, 2010).

Anemiler, patofizyolojik olarak, rejeneratif ve nonrejeneratif anemiler olarak sınıflandırılır ve bu sınıflandırma etiyojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Sınıflandırma şemaları retikülosit sayısı, eritrosit indeksleri ve patogeneze dayanmaktadır. Retikülositlerin kronik hemorajiye yanıtı değişkendir ve demir eksikliği gelişir, indeksler mikrositoz ve hipokromaziyi gösterir. Nonrejeneratif anemilerde ise normositik normokromiktir. Rejeneratif anemilerin patolojisi iç veya dış kanamayı ve intravasküler veya ekstrasvasküler hemolizi içerir. Nonregeneratif anemiler ise kronik hastalıkları, kronik böbrek yetmezlikleri, primer kemik iliği hastalığı gibi anemileri içerir (Thrall, 2004).

Eritrositlerin temel fonksiyonu reoksijenizasyondur (Lang ve ark, 2006; Mohanty ve ark, 2014) Farklı etyolojilerden ileri gelen anemiler, çeşitli mekanizmalarla oksidatif strese neden olmakta, gelişen oksidatif stress de eritrositlerin yaşam süresini kısaltmakta ve oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır (Nagababu ve ark, 2008; Harvey, 2010; Iuchi, 2012).

Şiddetli anemi, özellikle anemi başlangıçta akut ise, hipoperfüzyon yokluğunda hafif ila orta şiddette hiperlaktetemi oluşturabilir. Övolemik hemodilüsyonel aneminin deneysel çalışmalarında, plazma laktatını arttırmak için %15' den daha düşük bir PCV gerekmiştir. Hipoksik dokudaki laktat üretimi oranı vücuttaki laktat metabolizma hızını aştığında, kan laktat konsantrasyonunda artış gelişir. İmmun hemolitik anemili (IMHA) köpeklerdeki hiperlaktatemi; şiddetli anemi veya sistemik hipoperfüzyonun sonucunda dokulara oksijen verilmesinin azalması sonucunda olabilir. Bu durumda derin anemi ve doku hipoksisi ile yüksek laktat konsantrasyonuna sahip olan köpeklerin çoklu organ yetmezliği, ardından ölüm riskinin yüksek olması beklenir (Holahan ve ark, 2006).

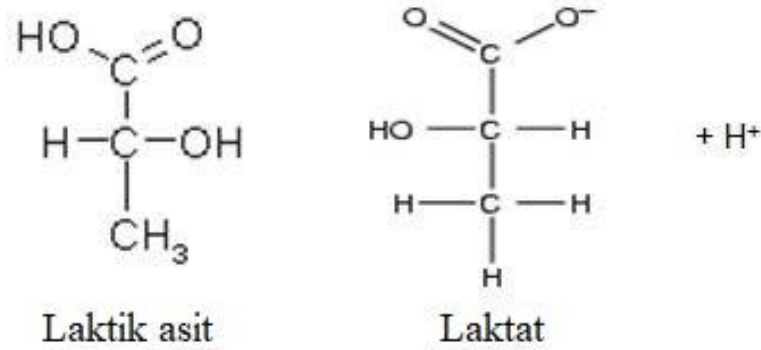
Birçok klinik durumda, laktat düzeyinin belirlenmesinin önemi vurgulanırken anemik durumlarda aneminin tipi ve şiddetinin plazma laktat konsantrasyonuna etkisi tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu tez kapsamında anemik köpeklerde aneminin şiddetinin ve tipinin plazma laktat konsantrasyonlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laktat

Son yıllarda, geleneksel olarak anaerobik metabolizmanın bir son ve artık ürünü olarak tanımlanan laktat paradigması değişmiştir. Hücrel biyoenerji için önemli, çok yönlü metabolik bir yakıt olan laktat, insan acil ve yoğun bakımında faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılır. Benzer olarak veteriner hekimlikte de klinik kullanımını destekleyen çalışmalar vardır (Gillespie ve ark, 2016). Laktat üretimi doku hiperfüzyonu veya hipoksi sırasında ve asidozun azaltılmasında devam eden hücrel enerjiyi sağlamak için koruyucu bir cevaptır. Bunlardan dolayı, hiperlaktatemi hastalığın ciddiyeti ile sıkı ilişkilidir. Ancak bu olay vücudun kendini korumak için yaptığı bir durumdur (Gillespie ve ark, 2016).

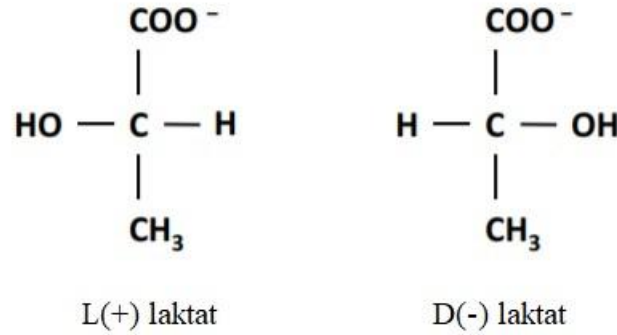
Laktat, laktik asitin sodyum (Na) ve potasyum (K) tuzudur. Laktik asit hidrojen saldıığında, kalan kısım Na veya K ile birleşir böylece anaerobik metabolizma ile laktik asit üretildiğinde, çabucak çözümlenir ve tuz-laktat oluşur. Fizyolojik olarak oluşan laktik asitin (L-izomeri) tamamına yakını laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye olduğu için laktik asit ve laktat terimi (Şekil 1) birbirinin yerine kullanılabilir (Gladden, 2004; Ferguson ve ark, 2018).



Şekil 1. Laktik asit ve laktatın gösterilmesi (Rosenstain ve ark, 2018).

Doğada laktat iki izoformda bulunur; L-laktat ve D-laktat (Şekil 2.). İnsanlar dahil olmak üzere tüm omurgalılarda en bol bulunan ve sağlıklı durumda toplam vücut laktatının %95-99' unu oluşturan (Gillespie ve ark, 2016) L-laktat formu, patofizyolojik olarak önemli

olan ve kan gazı analizörlerinde, laktat sensörleri ve özellikle de laktatı ölçmek için kullanılan tüm rutin yöntemlerle ölçülen formdur (Ewaschuk ve ark, 2005).



Şekil 2. L-laktat ve D-laktat stereoizomerlerinin gösterimi (Rosenstain ve ark, 2018).

L-laktat ışığı saat yönünde (+) ve D-laktat ışığı saat yönünün tersine (-) döndürür. Her iki formu (stereoizomerleri), laktat dehidrojenaz enziminin (LDH) etkisiyle pirüvattan üretilir ve metabolize edilir (Ewaschuk ve ark, 2005). Laktat dehidrojenaz (LDH), laktat ve pirüvatın birbirine çift yönlü dönüşümünü katalizyen enzimdir. Özellikle karaciğer, böbrek, iskelet ve kalp kasında bol miktarda bulunur (White, 1976). Bu yüzden miyokard enfarktüsü, hematolojik hastalıklar ve hipoksiyle beraber olan dolaşım yetmezliği gibi patolojik durumların bir kısmı LDH yükselmesine sebep olabilir (Latner ve ark, 1969; Gladden, 2004). Enzim izomer spesifiktir, böylece D-laktatın üretimi ve metabolizması D-LDH gerektirir ve L-laktatın üretim ve metabolizması ise L-LDH gerektirir (Ewaschuk ve ark, 2005).

L-laktat, memeliler tarafından üretilen ve küçük hayvan hastalarını etkileyen en önemli izomerdir. Memeli hücreleri sadece L-LDH içerir, böylece memelilerde üretilen laktat neredeyse sadece L-laktat olur. Karbonhidrat fermente edici bakteri türleri (örneğin, lactobacillus spp) ise her iki enzime, dolayısıyla hem D-laktat hem de L-laktat üretme kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte bazı türler sadece D-laktat, bazıları sadece L-laktat oluşturur (Uribarri ve ark, 1998; Allen ve Holm, 2008).

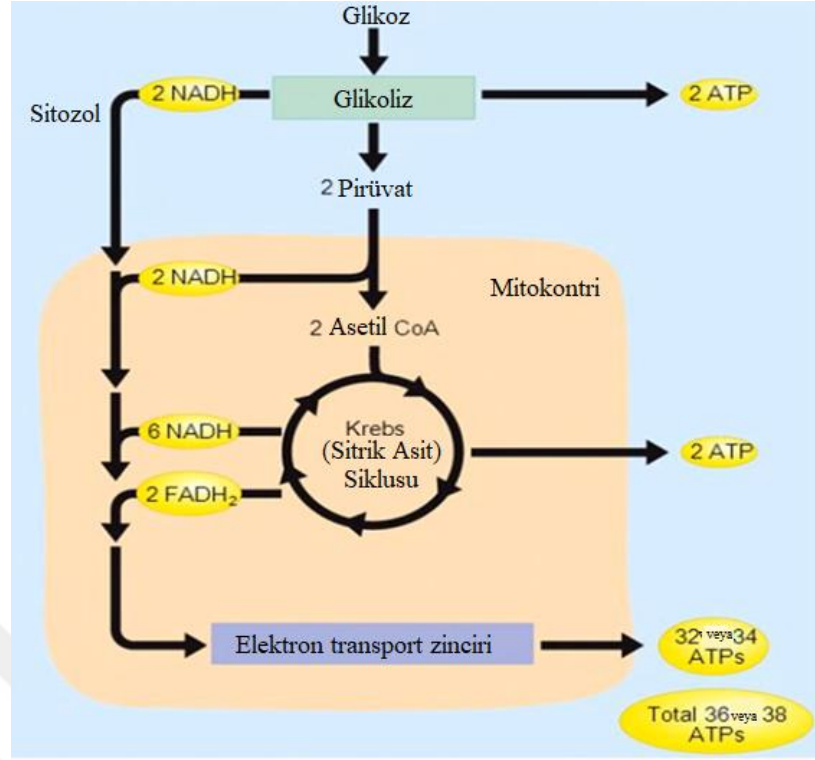
Bir zamanlar, normal olarak insanların kanında az miktarda bulunan D-laktat' ın yalnızca eksojen olarak elde edildiği varsayılmıştır. Bununla birlikte, D-LDH' nin bulunmamasına rağmen, D-laktatın, L-laktat ile karşılaştırıldığında çok küçük miktarlarda da olsa, hem insan hücrelerinde üretildiği hem de metabolize edildiği açıktır. İnsan hücrelerinde D-laktatın metabolik üretimi, D-laktata dönüştürülen toksik bir ürün olan metilglioksalın

nanomolar üretimine neden olan, küçük bir glikol yolun sonucudur (Uribarri ve ark, 1998; Ewaschuk ve ark, 2005).

Ciddi gastrointestinal hastalığı olan kedilerde, karbonhidrat emilim bozukluğundan ve sonrasında D-laktat üreten bakterilerin çoğalmasından kaynaklanan D-laktik asidoz nadiren bildirilmiştir (Packer ve ark, 2012).

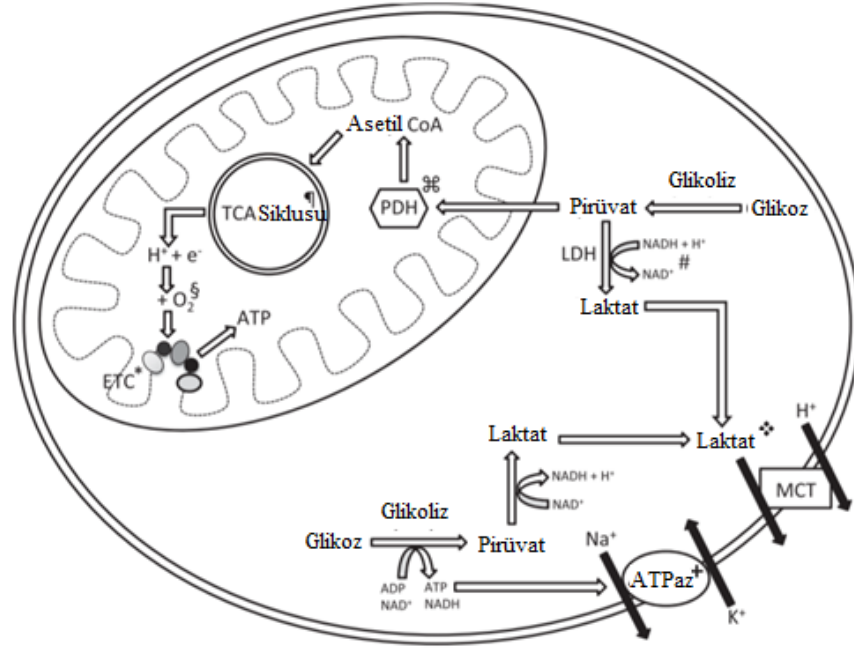
2.1.1. Laktat Metabolizması

Laktat tamamen glikoz metabolizmasının aerobik ve anaerobik ortamlarda son ürünü olarak üretilen pirüvatın üç metabolizasyon yolundan birinin ürünüdür (Taylor, 1988; Behal, 1993; Robergs, 2004; Gladden, 2004). Glikoliz, adenozin trifosfat (ATP) formunda enerji üretmek için glikozu parçalayan metabolik yoldaki ilk adımdır. Hücrelerin sitozolünde, oksijenli veya oksijensiz meydana gelir (Di Mauro ve ark, 2016; Gillespie ve ark, 2016). Glikoliz sırasında bir mol glikozun parçalanması ile iki mol ATP, iki mol indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH) ve iki mol pirüvat oluşur (Di Mauro ve ark, 2016). Pirüvik asit moleküllerinin bir kısmı ortamdaki pirüvat dehidrojenaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon sırasında krebs siklusunun en önemli giriş metaboliti olan asetil-koenzim-A' ya dönüştürülür, bir kısmı ise pirüvat karboksilaz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda oksaloasetata dönüşür. Oksaloasetat, bir ara ürün olarak krebs siklusuna dahil olabildiği gibi gerektiğinde glikoneogenezde de kullanılabilir (Şekil 3). Oksidatif ortamda gerçekleşen krebs siklusu reaksiyonları sonucu pirüvik asit ya glikoneogenezde ya yağ asidi sentezinde kullanılır ya da oksidatif fosforilasyon reaksiyonlarına katılacak ara ürünlere dönüştürülür (Nalbant ve Karan, 2010).



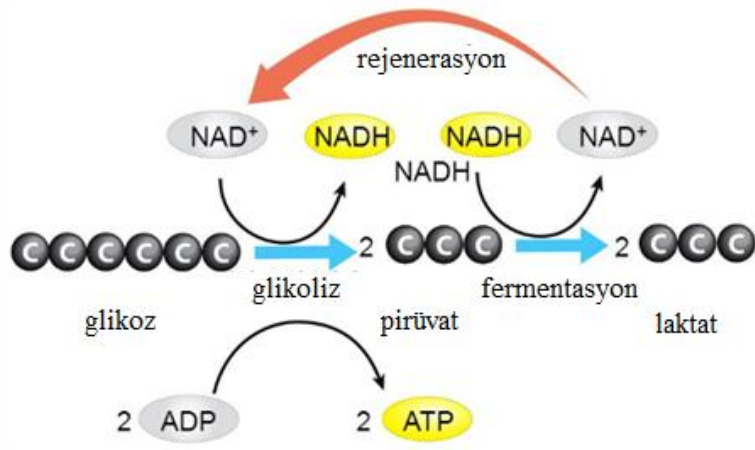
Şekil 3. Glukoliz ve Krebs siklusunun gösterilmesi (WEB_1, 2015).

Yapılan çalışmalar oksijen eksikliğinin, glukoz yıkımı için güçlü bir uyarı olduğunu göstermiştir (Garrat, 1991). Oksijen yokluğunda, hem Krebs döngüsüne hem de oksidatif fosforilasyona erişilemez. Glukoliz, hücreye ATP sağlamaya devam eder, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) oluşumu engellenir ve bunun sonucunda pirüvat, protonlar ve NADH birikir. Bunun sonucunda laktat üretimi normal klirensi aşar ve birikir (Şekil 4) (Garrat, 1991; Fall ve Szerlip 2005; Pang ve Boysen 2007).



Şekil 4. Sitolzde gerçekleşen glikoliz ve sonuçta laktatın açığa çıkması (Rosenstain, 2018).

Hücrenin enerji sağlaması amacıyla, glikoliz metabolizmasının ürünü olan pirüvat, sitrik asit döngüsüne katılmaz, laktat dehidrojenaz aracılığıyla indirgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotit ($\text{NADH} + \text{H}^+$), dineükleotide (NAD^+) yükseltgenir ve sonuçta laktat açığa çıkar (Şekil 5) (Meakins ve Long, 1927). Sitolzde gerçekleşen çift yönlü bu reaksiyonun dengesi tamamen laktat ve pirüvat arasındaki orana bağlıdır. Hipoksi ile oluşan laktat yalnızca dışarıdan alınmış glikozdan değil, miyokardiyal glikojenden de kaynaklanır (Garrat, 1991). Oluşan laktat kaslarda TCA siklusu ile CO_2 ve H_2O 'ya, karaciğerde tekrar glikoza dönüştürülür (Meakins ve Long, 1927).

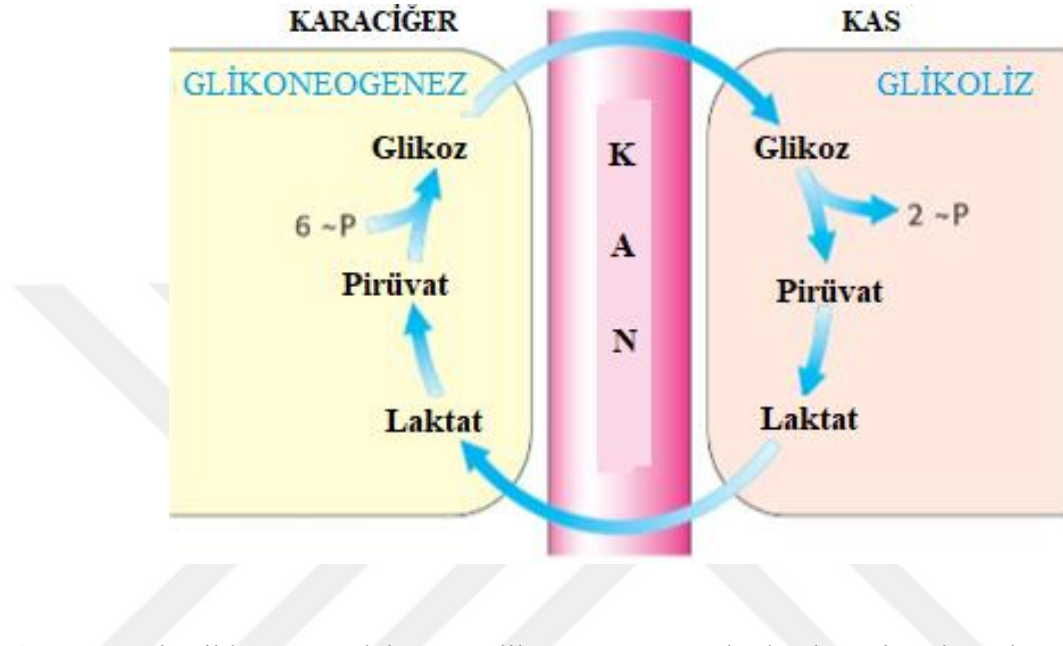


Şekil 5. Laktat fermentasyonunun gösterilmesi (WEB_1, 2015).

Anaerobik glükolizin bir ürünü olarak sadece pirüvattan oluşturulabilen laktat, çoğunlukla iskelet kası, bağırsak, beyin, cilt ve kırmızı kan hücreleri gibi yüksek glüköz oranına sahip dokularda üretilir (Burkitt ve ark, 2005). Ağır egzersiz sırasında en fazla laktatı üreten doku iskelet kaslarıdır ve bu da karaciğer metabolizmasında bir bozukluk yoksa normalleşir (Donnan ve Segar, 2019). Eritrositlerin ise tek enerji kaynağı glükolizdir. Glükolizde ATP yapımı amacıyla gluköz yıkılırken, laktik asit ve protonlar açığa çıkar (D'Alessandro ve ark, 2016).

Eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilt laktat üretimi için kaynaktır ve üretilen bazal miktar 0,8 mol/kg/saat' dir (Gladden, 2004). Laktat, glomerülde serbestçe süzülür, ancak proksimal tübülde neredeyse tamamen emilir. Normal şartlar altında idrarla %2' den daha az miktarda atılır (Pang ve Boysen, 2007). Laktatın, %30' u böbreklerde ve %50' si karaciğerde temizlenir (Gladden, 2004). Kalp, böbrekler ve iskelet kasları da atılmasına katkıda bulunur (Gladden, 2004; Pang ve Boysen, 2007). Laktat, Krebs döngüsü yoluyla oksidasyon veya kori döngüsü (Pang ve Boysen, 2007; Marik ve Bellomo, 2013) yoluyla glukoneogenez ile temizlenebilir. İskelet kası veya kırmızı kan hücreleri gibi dokularda üretilen laktat, karaciğer veya böbrekler gibi başka bir doku tarafından tekrar glüköze dönüştürüldüğünde, kori döngüsü (Şekil 6) olarak adlandırılır. Bu, enerji tüketen bir süreçtir ve düşük enerji durumlarında gerçekleşmesi muhtemel değildir. Bazı dokular laktatı substrat olarak kullanabilir ve onu karbondioksit (CO_2) ve suya oksitleyebilir, ancak sadece karaciğer ve böbrek glukoneogenez sürecinde laktat kullanmak için gerekli enzimlere sahiptir (Okorie, 2011). Karaciğer, laktat klirensi için birincil organdır ve normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler (Sargin, 2011).

Karaciğerin laktatı temizleme yeteneği, konsantrasyona bağlıdır ve kan laktatının konsantrasyonu arttıkça aşamalı olarak bu yetenek azalır. Hepatik klirens ayrıca asidoz, hipoperfüzyon ve hipoksi ile de bozulmaktadır (Sharkey ve Wellman 2013). Hiperlaktatemi, şiddetli asidemi ve hepatik hipoksinin tümü karaciğeri bir net laktat tüketiciden laktat üreticisine dönüştürmeye katkıda bulunur (Kraut ve Madias, 2014).



Şekil 6. Kori siklusunun; laktatın glikoneoenez yoluyla karaciğerde tekrar glikoza dönüştürülmesinin gösterilmesi (WEB_1).

2.1.2. Hiperlaktatemi ve Nedenleri

Artan kan laktat konsantrasyonuna hiperlaktatemi denir (Rosenstain ve ark, 2018). Plazma laktat konsantrasyonu, üretim ve tüketim arasındaki dengeye bağlıdır (Yudkin ve Cohen, 1975; Gilessipie ve ark, 2016). Sağlıkta, çoğu doku laktat üretebilir ve tüketebilir. Ana laktat üreticileri iskelet kası (%40) ve deridir, ancak bağırsak, beyin, renal medulla, eritrositler, lökositler ve trombositler gibi diğer dokular da laktat üretir (Levy, 2006). Glikolizinin artması, laktik asit metabolizmasının azalması veya ikisinin birden gerçekleşmesi durumlarında, laktat değerinin karaciğerin metabolizasyon kapasitesini aştığı durumlarda hiperlaktatemi gelişir (Kavaklı ve ark, 1998).

Doku hipoksisi durumu veya hipoksiye bağlı olmadan (altta yatan hastalığa bağlı, ilaçlar, toksinler, doğumsal metabolizma bozuklukları vb.) artmış laktat üretimi, tüketimden

fazla olduğunda hiperlaktatemi gelişir ancak çoğu durumda multifaktöriyeldir (Behal ve ark, 1993; Kruse, 1996; Robergs ve ark, 2004; Gladden, 2004; Fall and Szerlip, 2005).

Hiperlaktatemi oluşum sebebine göre 2 kategoride: Tip A ve Tip B incelenir. A Tipi hiperlaktatemi doku hipoksisine bağlyken, B tipi hipoksi olmadan (Tablo 1.), altta yatan hastalıklara bağlı olarak oluşur (Fall and Szerlip, 2005). Ancak kritik hastalıklarda bu sınıflandırma kullanışlı değildir çünkü sebep multifaktöriyeldir (Phypers, 2006). Ayrıca Tip B hiperlaktatemi B1, B2, B3 olarak sınıflandırılır ve bir hastada hem A hem B tipi bir arada bulunabilir. Klinik deneyimlerden B tipi hiperlaktatemi genellikle hafif ve orta (3 ila 6 mmol/L) iken, şiddetli hiperlaktateminin (>6 mmol/L) küresel hipoperfüzyonunu yansıtan A tipi hiperlaktatemi olasılığı daha yüksektir. (Gillespie ve ark, 2016)

2.1.2.1. A tipi mutlak hiperlaktatemi: oksijen yetersizliği ile ilişkili

2.1.2.1.1. Hiperlaktatemi ve şok

Veteriner hastalarda en sık rastlanan patolojik hiperlaktatemi nedeni şoktur. şok, bozulmuş oksijen kullanımının ve yetersiz doku perfüzyonunun klinik belirtisidir. (Rosenstein ve ark, 2018). Hipovolemik şok (yetersiz intravasküler yoğunluk), kardiyojenik şok (kardiyak fonksiyonların zayıflaması) ve obstruktif şok (kan akımının durması) düşük kardiyak atımla karakterizedir ve yetersiz oksijen iletimi ve artan anaerobik metabolizmaya neden olur (Vincent ve Backer, 2013). Dağıtımla ilgili şokta (dolaşımdaki intravasküler hacimin kötü dağılımı), kardiyak output normal olabilir, ancak sistemik vasküler direnç azalır ve oksijen ekstraksiyonu değişir (Vincent ve Backer, 2013). Hastada birden fazla şok türü bir arada bulunabilir; örneğin septik şoklu hastalarda dağıtımla ilgili ve hipovolemik şokla birlikte potansiyel olarak kardiyojenik şokla birleşen bir kombinasyon olabilir. (Gillespie ve ark, 2016). Veteriner hekimlikte karşılaşılan sistemik hipoperfüzyonun en yaygın nedeni hipovolemik şoktur (Rosenstein ve ark, 2018).

Tablo 1. Hiperlaktateminin sebeplerine bağlı olarak sınıflandırılması (Roseinstain, 2016).

HİPERLAKTEMİNİN NEDENLERİ			
Tip A: Göreceli veya Mutlak Oksijen Yetersizliğine Bağlı		Tip B: Oksijen Yetersizliğine Bağlı olmayan	
Oksijen yetersizliği, azalan oksijen verimi: Sistemik hipoperfüzyon	Tip B1: Altta yatan hastalığa bağlı	Tip B2: İlaç ve toksin ilişkili	Tip B3: Doğumsal hastalıklı bağlı
Şok			Metabolizma
<ul style="list-style-type: none">HipovolemikKardiyojenikObstruktifDağılım	<ul style="list-style-type: none">Sepsis/ SIRSŞeker HastatığıNeoplaziTiamin eksikliğiŞiddetli karaciğer hastalığıFeokromositoma	<ul style="list-style-type: none">AsitominofenAktif kömürB2 antagonistleriBikarbonatKatekolaminlerKortikosteroidlerSiyanürEtanolEtilen glikolGlikozHalotanİnsülinLaktülozMetanolMorfinNitroprussidSalisilatlarSitrikninTerbutalinTPNKsilitol	<ul style="list-style-type: none">Enzimatik eksiklikMitakondri
Lokal hipoperfüzyon			Miyopati
<ul style="list-style-type: none">Gastrik nekrozBağırsak iskemisiAort			<ul style="list-style-type: none">MELAS
Tromboembolizm			Çeşitli
Doku hipoksisinin diğer nedenleri			<ul style="list-style-type: none">Alkolosiz
<ul style="list-style-type: none">Şiddetli euvolemik anemiŞiddetli hipoksemiKarbonmonksit			Hiperventilasyon
Toksosite			<ul style="list-style-type: none">HipoglisemiArtmış D- laktat
Artan oksijen talebi			
<ul style="list-style-type: none">Nöbet faaliyetiTitremelerMücadeleEgzersiz			

MELAS: Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve strokelike ataklar.
PCV: Paketlenmiş hücre hacmi.
SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu.
TPN: Total parenteral beslenme.

2.1.2.1.2. Sistemik hipoperfüzyon

Şokun ilk kompanzasyon aşamasında, kardiyak atım normalin altına iner, volumü arttıracak ve oksijen alışverişini arttıracak çeşitli homeostatik mekanizmalar aktive olur. Plazma laktat konsantrasyonu yalnız kompanzasyon mekanizmaları yetmediğinde artar. Kompanze edilemeyen şok sırasında, oksijen ekstraksiyonu maksimize edilmiştir, doku hipoksisi ve hücresele enerji üretimini desteklemek için anaerobik metabolizma mevcuttur. Dolayısıyla hiperlaktatemi, hipoperfüzyonun geç bir göstergesidir (Gilesspie ve ark, 2016).

Köpeklerde, sistemik hipoperfüzyonun şiddeti kabaca lineer şekilde artan laktat konsantrasyonu ile beraber görülmektedir (Gilesspie ve ark, 2016). Hipoperfüzyon hafif olduğunda laktat genellikle 3-4 mmol/L; orta düzeyde 4-6 mmol/L ve ciddi hipofüzyonda genellikle 7 mmol/L' den yüksek seyretmektedir. Anektodal klinik deneyimlere dayanılarak, kedilerde lineer ilişkiden çok üstsel (hafif ve orta dereceli hipovolemide minimal laktat artışı, ciddi hipovolemide belirgin artış şeklinde) bir ilişki oluşabilir (Gilesspie ve ark, 2016).

Hipoperfüzyon normal fiziksel muayene ve hemodinamik değişkenler bulunmasına rağmen doku seviyesinde mevcut olabilir. Bu fenomen "gizli şok" olarak adlandırılır (Rivers

ve ark, 2001; Puskarich ve ark, 2011). Şok iyileşmesini takiben normal kalp ritmi ve kan basıncı olan köpeklerde sentral venöz oksijen saturasyonu değerlendirildiğinde, sırasıyla 30 köpeğin 11' inde düşük sentral venöz kan saturasyonu ($ScvO_2 < 70\%$) ve 30 köpeğin altısında devam eden hiperlaktatemi (>2 mmol/L) bulunmuştur (Young ve ark, 2014).

2.1.2.1.3. Lokal hipoperfüzyon

Organ volvulusları ya da aortik tromboembolizm gibi durumlarda ortaya çıkan, lokal hiperlaktateminin, plazma laktat düzeylerini etkileyip etkilenmediği değişiklik göstermektedir (Gillespie, 2016). Gastrik dilatasyon volvuluslu köpeklerde gastrik nekrozun belirteci olarak plazma laktat düzeylerinin araştırıldığı iki çalışma birbirinden farklı sonuçlar vermiştir. Örneğin; mide dilatasyonlu ve volvuluslu köpekleri inceleyen bir çalışmada, köpeklerin %74' ünün plazma laktat değeri 6,0 mmol/L' den yüksek ve gastrik nekrozlu olduğu tespit edilirken (De Papp ve ark, 1999), diğer bir çalışmada ise laktat değeri 6 mmol/L olan köpeklerin sadece %33' ünde gastrik nekroz vardır (Green ve ark, 2011). Periferik kan laktat konsantrasyonları diğer abdominal krizlerle de (yani bakteriyel peritonit, akut pankreatit) artabilir ve bölgesel hiperfüzyonu, bölgesel iskemiden daha fazla yansıtabilir, çünkü hiperlaktateminin mezenterik iskeminin spesifik olmayan bir göstergesi olduğu düşünülür (Lange ve Jackel, 1994; Verma ve ark, 2014).

Ayrıca, periferik laktat konsantrasyonları, önemli şiplenik iskemi olmasına rağmen normal kalabilir (Moore ve Muir, 1994; Rosenstain ve ark, 2018). Abdominal işeminin plazma laktat değerlerini tek başına kullanarak kesin olarak teşhis edilemesi doğru değildir (Demir ve ark, 2012). Periferik plazma laktat konsantrasyonları, abdominal hastalığın varlığında, tutarsız ve spesifik olmayan bir şekilde arttığından, plazma laktat konsantrasyonlarını intraabdominal düşünmek veya ekarte etmek için dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle laktat, bir intraabdominal kriz durumunu tanılamak veya elimine etmek için dikkatli kullanılmalıdır (Demir ve ark, 2012).

2.1.2.1.4. Anemi ve hipoksemi

Anemi ve hiperlaktatemi arasındaki korelasyon, hastalığın kronikliğine büyük ölçüde bağlıdır (Holahan ve ark, 2010). Klinik olarak anlamlı hiperlaktatemi, hemorajiye hem de hemolize ikincil olarak akut anemik hale gelen hayvanlarda gelişebilir. Buna karşılık, kronik, şiddetli anemili hayvanlar referans aralığında plazma laktat konsantrasyonlarına sahip olabilir

(Holahan ve ark, 2010). Bir çalışmada Akut dilüsyonel anemili köpeklerde hiperlaktatemi hematokrit %15' in altına düşene kadar gelişmemiştir (Cain, 1965; Gillespie ve ark, 2016). PaO₂ değerlerinin laktat konsantrasyonları artmaya başlamadan önce 25–40 mmHg olması gerektiğinden, veteriner hekimlikte sadece hipoksemiden kaynaklanan hiperlaktatemi nadirdir (Cain, 1965; Cilley ve ark, 1991; Rosenstain ve ark, 2018).

2.1.2.1.5. Karbonmonoksit

Karbonmonoksit, etkili oksijen taşınmasını engelleyen karboksihemoglobin üretmek için oksijene karşı daha fazla afinite ile hemoglobine bağlanır (Hampson ve ark, 2012). Ayrıca oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır, oksijen iletimini daha da azaltır ve doğrudan karbondan hücresel hasara ve oksidatif strese neden olur (Hampson ve ark, 2012). Karbonmonoksit toksisitesinin öncelikle doku hipoksisinden kaynaklandığından şüphelenilir, ancak mitokondriyel fonksiyon bozukluğu ve katekolamin etkileri de olabilir (Adeva-Andany ve ark, 2014). Çok faktörlü bir patogenezi koruyarak laktat konsantrasyonu, karboksihemoglobin konsantrasyonlarının yanı sıra, karbonmonoksit maruziyet süresi ile de değişkenlik gösterir (Moon ve ark, 2011).

2.1.2.2. A tipi relatif hiperlaktatemi: artan oksijen talebi ile ilişkili

2.1.2.2.1. Egzersiz

Kas aktivitesi sırasında (egzersiz, nöbetler, mücadele ve titreme) doku hipoksisine bağlı artan oksijen talebine cevap olarak hiperlaktatemi ortaya çıkar. Köpeklerde, egzersiz kaynaklı hiperlaktatemi, çeviklik testinden sonra 4,5 mmol/L' den (Rovira ve ark, 2007) tazılarda yarış sırasında 30 mmol /L' den daha yüksek bir dereceye kadar çıkabilir (Pieschl ve ark, 1992). Laktatın ortadan kaldırılma yarı ömrü 30 ila 60 dakikadır, bu nedenle sağlıklı hayvanlarda fizyolojik hiperlaktateminin çözülmesi kas aktivitesi durduğunda hızlı olmalıdır (Vincent ve ark, 1983; Rovira ve ark, 2007).

2.1.2.3. B1 tipi hiperlaktatemi: altta yatan hastalık ilişkili

2.1.2.3.1. Hiperlaktatemi ve sepsis

Hiperlaktatemi, sepsiste ve septik şokta yaygın olan ancak karmaşık bir bulgudur (Dugas ve ark, 2012; Casserly ve ark, 2015). Septik şoklu yetişkin insanlar, klinik olarak, ortalama 65 mmHg veya daha yüksek bir arteriyel basıncı korumak için vasopressor tedavisi gerektiren ve yeterli sıvı resüsitasyonundan sonra 2 mmol/L' den daha yüksek bir serum laktat seviyesine sahip olan hipotansiyonlu hastalar olarak tanımlanır (Singer ve ark, 2016). Yetersiz global oksijen taşınması, hiperlaktatemiye katkıda bulunur. Bununla birlikte, başlangıçtaki uygun resüsitasyona ve sistemik değişkenlerin düzeltilmesine rağmen, artmış laktat konsantrasyonu devam ederse, diğer nedenler göz önüne alınmalıdır (Gillespie ve ark, 2016).

Pek çok septik şok çalışmasında sunum/tüketim bağımlılığı fenomeni hiperlaktatemi ile birlikte belirtilmektedir. Hızlanmış aerobik glikoliz hiperlaktatemiye neden olabilir. Endotoksin ile pirüvat dehidrojenaz enziminin inhibisyonu da laktat seviyelerini artırır. Sepsiste artmış plazma laktat düzeyi doku hipoksisinin daima kesin bir göstergesi değildir. Normal arteriyel laktat konsantrasyonları da tüm organlarda uygun doku oksijenasyonunun her zaman gerçek kanıtı olmaz. Yüksek veya normal kan laktat seviyeleri sırasıyla uygun doku perfüzyonu veya rejyonel hipoperfüzyonla birlikte olabilir. Her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve utilizasyonundaki azalma da bu olaya katkıda bulunmaktadır (Gülşan, 2017).

2.1.2.3.2. Mikrosirkülatuar disfonksiyon ve mitokondriyel problemler

Mikrosirkülasyon, temel olarak doku hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılayan ve optimal organ fonksiyonunu sürdüren bir oksijen dağıtımını ifade eder. Mikro sirkülasyon, karmaşık bir direnç ve değişim ağıdır (arteriler, kılcal damarlar ve venüller). Ana hücrel bileşenler, mikrodamarları kaplayan endotel hücrelerini, düz kas hücrelerini (çoğunlukla arteriyollerde), eritrositleri, lökositleri ve plazma bileşenlerini içerir (Gillespie ve ark, 2016). Sepsis hipermetabolik bir durumdur ve mikro dolaşımın hücrel bileşenlerini derinden etkiler, kan akışında heterojen anormallikler, uyumsuz kılcal perfüzyon ve bozulmuş doku oksijen ekstraksiyonu ile sonuçlanır (De Backer ve ark, 2002; Elbers ve Ince, 2006).

Sepsis sırasında mikrosirkülasyonda uzlaşmaya neden olan patolojik olaylar arasında endotel disfonksiyonu, uyumsuz vazodilatasyon ve perfüzyona neden olan (Vallet, 2002) şiddetli nitrik oksit sistemi bozulması (Morin ve ark, 1998), arteriyer düz kas hücresi adrenerjik duyarlılığı ve ton kaybı, yanı sıra azalan eritrosit deformasyonu bulunur (Piagnerelli ve ark, 2003). Ek olarak lökosit aktivasyonu, mikrodolaşım yapılarını, hücrel sinyal yollarını ve pıhtılaşmayı doğrudan bozan abartılı reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur (Martins ve ark, 2003). Mikrodolaşım akımı eritrosit agregasyonu, mikrovasküler tromboz ve düşük oksijen ekstraksiyonu, doku ödemi ile de engellenir (Ince, 2005). İnsan tıbbında, bozulmuş doku oksijen çıkarımı için önerilen ve çok tartışılan bir başka mekanizma, mitokondrinin yeterli oksijene rağmen oksijeni işleyemediği sitopatik hipoksi olarak da bilinen mitokondriyal solunum fonksiyon bozukluğudur (Fink, 2002). Tam mekanizmasından bağımsız olarak (bozulmuş oksijen çıkarımı veya mitokondriyal fonksiyon bozukluğu), hiperlaktatemi oluşur. Mikrodolaşım bozukluğunun, makrodolaşım hemodinamik değişkenlerden (Ince, 2014) bağımsız olarak meydana gelebileceğini ve hayati parametrelerin stabilizasyonunun, doku seviyesindeki normal perfüzyona eşit olmadığını takdir etmek önemlidir. Veteriner hekimlikte, hafif hiperlaktatemili hastalara nispeten yüksek hiperlaktatemili septik hastalarda, başlangıçta mikrodolaşım bozuklukları olabilir (Gillespie ve ark, 2016).

2.1.2.3.3. Adrenerjik etki: artmış glikolitik akış ve Na-K-ATPaz aktivitesi

Katekolaminler, özellikle epinefrin, b₂-adrenerjik stimülasyon yoluyla belirgin hiperlaktatemiye neden olabilir (Levy ve ark, 2008). Sepsis sırasında, yaralanma veya kanama sonrasında, sürekli bir epinefrin dalgası vardır. Epinefrin, iskelet kası hücre zarlarındaki b₂-adrenerjik reseptörleri uyararak, artmış siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini tetikler. Artan cAMP, glikojenolizi ve aerobik glikolizi tetikler, ATP üretimini ve Na-K-ATPaz pompalarının aktivasyonunu hızlandırır. Na-K-ATPaz pompasının aktivasyonu, ATP' yi tüketir ve ADP' yi üretir, bu da abartılı pirüvat üretimine yol açan ve laktatta bir artışa yol açan, glikolizi yeniden aktive eder (Levy ve ark, 2008). Hücre içi farklı yerlerde 2 ayrı sitozolik glikolitik enzim sistemi vardır. Membran Na-K-ATPaz aktivitesi ile ilişkili glikolitik yol, oksidatif metabolizmaya bağlı yoldan ayrı olarak bulunur. Bu kas laktat, kori döngüsü için bir substrat görevi görür, laktatın metabolik bir yakıt olarak rolünün bir başka örneğini sağlar. (Levy, 2006). Deneysel veriler katekolaminle indüklenen Na-K-ATPaz pompasının düzenlenmesi ve septik ve hemorajik şokta laktat kaynağı olarak egzersizle ilişkili

hiperlaktateminin yanı sıra glikolizi destekler (Mazzeo ve Marshall, 1989; Luchette ve ark, 1999; Levy, 2006). Ayrıca, plazma laktat katekolomin konsantrasyonları (Podollin ve ark, 1985; Luchette ve ark, 1999) ve eksojen epinefrin infüzyonu arasında iyi bir korelasyon vardır, 12 ila 24 saat içinde düzelen geçici hiperlaktatemiye neden olur (Levy ve ark, 1997).

Seçici Na-K-ATPaz ve adrenerjik antagonistler, hiperlaktatemiye önleyebilir ve hemorajik şokta, septik şokta ve egzersiz sırasında laktat konsantrasyonunu azaltabilir (McCarter ve ark, 2000; 2001). Hiperlaktatemi için bu mekanizma, aşırı yüksek katekolamin salınım zamanlarında veya epinefrin infüzyonu sırasında, global hipoperfüzyon yokluğunda düşünülmelidir (Gillespie ve ark, 2016).

2.1.2.3.4. Diğer altta yatan hastalıklar

İnsanlarda, hiperlaktatemi, diabetes mellitus (Hasegawa ve ark, 2003), neoplazi (Friedenberg ve ark, 2007) karaciğer fonksiyon bozukluğu (Mizock, 2001) ve tiamin eksikliği gibi hastalıklarda tanımlanmış ve belgelenmiştir (Campbell, 1984; Gillespie ve ark, 2016). Altta yatan hastalıkla ilişkili hiperlaktatemiye belgeleyen veteriner literatürü azdır. Bazı diyabetik köpekler, sağlıklı köpeklerden daha yüksek laktat konsantrasyonuna sahiptir. Bununla birlikte, hipoperfüzyon veya değişmiş laktat değeri gibi klinik anormalliklerin bir arada bulunması, İMHA, laktat konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunabilir. (Drocker ve ark, 2008). Diyabetik kediler, sağlıklı kedilerden anlamlı olarak daha yüksek laktat konsantrasyonlarına sahip değildir, ancak hipertiroid kedilerde artan laktat belgelenmiştir (Christopher ve O' Neill, 2000). Yapılan bir çalışmada lenfomalı 20 köpekte laktat konsantrasyonun yükseldiği bildirilmiştir ancak bu köpeklerin %75' inde hepatik fonksiyon bozukluğu veya sepsis gibi kafa karıştırıcı bozukluklar vardır (Touret ve ark, 2012).

2.1.2.3.4.1. Neoplaziler

Malignite ile ilişkili hiperlaktatemi için çeşitli potansiyel mekanizmalar tanımlanmıştır: pentoz fosfat yolunun yukarı regülasyonu yoluyla hipoksi indüklenebilir ve artan glikolitik ara ürünler ile artan glikolitik enzimlerin üretimi, mitokondriyal disfonksiyona, azalmış karaciğer temizliğine ve kötü beslenme, tiamin eksikliğine neden olur (Weinberg ve Chandel, 2009; Parks ve ark, 2013).

Malign hücreler, hali hazırda mevcut olan oksijene rağmen (Adeva-Andany ve ark, 2014; Parks ve ark, 2013) glikolitik yollar kullanırlar, tümör mikro ortamını, neoplastik

hücrelerin yıkılmasını önleyecek şekilde değiştirebilirler (Gerlinger ve ark, 2012; Parks ve ark, 2013; Choi ve ark, 2013). Laktatın, transportu ve metabolizması sırasında, çeşitli neoplastik hücrelerde tümör büyümesini engellediği bulunmuştur. Laktat metabolizmasının düzenlenmesi sonuç olarak günümüzde modern kanser tedavisinin bir hedefidir (Zu XL, 2004; Halestrap ve Wilson, 2012; Semenza, 2012; Parks ve ark, 2013; Choi ve ark, 2013; Adeva-Andany ve ark, 2014).

İnsanlarda hiperlaktatemi, hematolojik kökenli neoplaziler, akciğer kanseri, meme kanseri, endometriyal karsinom, melanom, prostat kanseri ve kolanjiyokarsinom ile ilişkilendirilmiştir (Vernon ve LeTourneau, 2010; De Groot ve ark, 2011; Adeva-Andany ve ark, 2014). Ek olarak, feokromositoma, katekolaminin neden olduğu hiperlaktatemi ile de ilişkilidir (Vernon ve Tourneau, 2010; Rosenstain ve ark, 2018). Lenfomalı 50 köpeği içeren retrospektif bir çalışmada olan 20 olguda hiperlaktatemi kaydedilmiştir. Bu hastaların sepsis veya hepatik fonksiyon bozukluğu gibi eşzamanlı kafa karıştırıcı patolojileri de vardır (Touret ve ark, 2012). Hiperlaktatemi ve köpek neoplazisi arasında bir ilişki olabilir, ancak nadir olması muhtemeldir (Roseinstain ve ark, 2018).

2.1.2.3.4.2. Şeker hastalığı

Diabetes mellitus hastalarında, hiperlaktatemi değişmiş karbohidrat metabolizması, artmış glikoliz, bozulmuş glikojenez, azalmış pirüvat dehidrojenaz (PDH) aktivitesi ve azalmış oksidatif metabolizması nedeniyle oluşur (Reaven ve ark, 1988; Adeva-Andany ve ark, 2014; Durocher ve ark, 2008). Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında laktat konsantrasyonları, diyabetik olmayanlara göre yaklaşık 0,3-1,0 mmol/L daha yüksektir (Durocher ve ark, 2008; Cox ve ark, 2012). Diyabetik ketoasidazlı kişilerde D-laktat konsantrasyonları da anlamlı derecede yüksektir. Bunun artmış metilglioksal metabolizmanın sonucu olduğu tahmin edilmektedir (Lu ve ark, 2011). Ayrıca diyabetes mellituslu köpeklerde normal köpeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek plazma laktat konsantrasyonları vardır (Durocher ve ark, 2008). Bu diyabetik köpeklerde tanımlanan hiperlaktatemi; dehidrasyon, azalmış doku perfüzyonu ve bozulmuş laktat metabolizmasının sonucu olduğu tahmin edilmektedir (Durocher ve ark, 2008). Diyabetik ketoasidozlu kedilerin kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek D-laktat konsantrasyonları olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (Christopher ve ark, 1995) L-laktatta anlamlı bir artış olmamıştır (Christopher ve ark, 1995; Christopher ve O' Neill, 2000).

2.1.2.3.4.3. Karaciğer ve böbrek hastalığı

İnsanlarda, şiddetli karaciğer hastalığı, bir laktat yükü ile ciddi şekilde tehdit edilmediği veya eşzamanlı hipoperfüzyona maruz kalmadıkları sürece, nadiren hiperlaktatemi ile ilişkilidir (Woll ve Record, 1979; Kreisberg, 1980; Kruse ve ark, 1987; Jeppesen ve ark, 2013). Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde yavaş laktat metabolizması görülür, ancak pik laktat değerleri genellikle sağlıklılarınkine benzer (Leatherdale ve ark, 1980; Almenoff ve ark, 1989; Jeppesen ve ark, 2013; Rosenstain ve ark, 2018). Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya yetersizliği varlığında karaciğer, hiperlaktatemiye neden olan net bir laktat üreticisi haline gelebilir (Murphy ve ark, 2001; Jeppesen ve ark, 2013). Hiperlaktatemi hematolojik neoplazinin nadir bir komplikasyonu olarak kabul edilir, bir literatür taramasında lösemi veya lenfomalı hiperlaktatemik kişilerin % 80' inde hepatik tutulum saptanmıştır (Sillos ve ark, 2001). Deneysel olarak indüklenen septik şokta köpek modelinde septik köpeklerin her ikisinde de laktatın artmış olduğu gösterilmiştir (Chrusch ve ark, 2000). Başka bir çalışmada, lenfoma ve belgelenmiş karaciğer tutulumu olan köpeklerin %100' ü, aynı anda kanama, sepsis veya hacim tükenmesinden muzdarip olmasına rağmen hiperlaktatemikti (Touret ve ark, 2012).

Böbreklerin laktat metabolizmasında önemli bir rol oynamasına rağmen, akut veya kronik böbrek yetmezliğinden hiperlaktatemi raporları, azdır (Lalau ve Race, 1999; Luft, 2001).

2.1.2.3.4.4. Tiamin eksikliği

Tiamin eksikliği (B1 vitamini) nadir fakat kanıtlanmış bir hiperlaktatemi nedenidir (Anderson, 1976; Singh ve ark, 2005). Köpek ve kedilerde, tiaminaz, yüksek işlem görmüş tiamin ile beslenen gıda, ve tipik olarak sülfat-korunmuş et içeren gıda ve yüksek tiaminaz içeren balık tüketilmesi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (Jubb ve ark, 1956; Loew ve ark, 1970; Read ve ark, 1977; Studdert ve Labuc, 1991; Singh ve ark, 2005). Servikal ventrofleksyon, ataksi, midriyazis, depresif mentasyon ve nöbet aktivitesi olarak kendini gösterir (Jubb ve ark, 1956; Studdert ve Labuc, 1991; Singh ve ark, 2005).

2.1.2.3.4.5. Hipertiroidi

Hipertiroidizm, glikoliz ve heksoz monofosfat yolunun yükselmesiyle artan karbonhidrat metabolizması ve hiperlaktatemiye yol açan artmış bir bazal metabolizma hızına neden olur (Monti ve ark, 1987; Christopher ve O' Neill, 2000; Jiang ve ark, 2000). Bir çalışmada hipertiroidizmlilerde sağlıklı kedilere veya diyabetli kedilere göre daha yüksek plazma laktat konsantrasyonları bildirildi (Christopher ve O' Neill, 2000).

2.1.2.4. B2 tipi hiperlaktatemi: ilaç ve toksin ilişkili

Birçok ilaç ve toksinin, insanlarda hiperlaktatemiye tetiklediği bildirilmiştir (bkz. Tablo 1). İnsan tıbbının aksine, B2 tipi hiperlaktatemiye belgeleyen veteriner literatürü sıkıntısı vardır (Gillespie ve ark; 2016).

2.1.2.4.1. Glikokortikoidler

Glukokortikoidler, pirüvatın, amino asit dönüşümünü teşvik ederek, PDH' yi inhibe ederek, katekolaminlerin hiperlaktatemiye etkisini pekiştirerek ve karbohidrat metabolizmasını değiştirerek hiperlaktatemiye neden olurlar (Forbath ve ark, 1969; Issekutz ve Allen, 1972; Boysen ve ark, 2009). Hem antiinflamatuar hem de immünosüpresif prednizolon dozları, sağlıklı Beagle' ların laktat konsantrasyonlarında, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı artışlara yol açmıştır (Boysen ve ark, 2009). Yedi gün boyunca intramüsküler olarak enjekte edilen 4 mg/kg/gün metil prednizolon alan köpeklerde, plazma laktat konsantrasyonları 8 kat artmıştır (Forbath ve ark, 1969). Bir çalışmada prednizolon tedavisi uygulanan lenfomalı köpeklerin köpeklerin %85' i hiperlaktatemiye olduğundan hiperlaktatemi ile prednizolon tedavisi arasında olası bir ilişki düşünülmüştür (Touret ve ark, 2012).

2.1.2.4.2. Alkoller (etanol, metanol, propilen glikol, etilen glikol)

Esas olarak antifriz gibi maddelerde bulunan etilen glikol (EG), köpeklerde ve kedilerde ciddi toksikasyona neden olur (Gillespie ve ark, 2016). EG metabolizması sırasında pirüvat metabolizması inhibe edilir, böylece laktat oluşumunu teşvik eder (Verelst ve ark, 2009). EG toksisitesinde tespit edilen hiperlaktatemi genellikle hafif ile orta derecede olmakla birlikte zaman zaman şiddetli olabilir (Meng ve ark, 2010).

Propilen glikol (PG), glikollerin en az toksik olanıdır ve kozmetikler, soğutucular ve gıda maddeleri gibi birçok üründe yaygın bir bileşendir ve ayrıca farmakolojik koruyucu olarak da kullanılır (Zar ve ark, 2007), etomidat, pentobarbital, fenobarbital, nitrogliserin, gümüş sülfadidin krem, lorazepam, esmolol, hidralazin, digoksin, trimetoprim sülfametoksazol, diazepam ve bazı deksametazon formülasyonları gibi sayısız ilaçlar için de çözücüdür (Zar ve ark, 2007; Liamis ve ark, 2010; Claus ve ark, 2011;). Propilen glikol ilk önce laktaldehit ve sonra L-laktat, asetat ve pirüvatta metabolize edilir veya metilglioksile dönüştürülür ve daha sonra D-laktat oluşur (Zar ve ark, 2007; Liamis ve ark, 2010; Zosel ve ark, 2010; Claus ve ark, 2011; Fowles ve ark, 2013; Adeva-Andany ve ark, 2014). Klinikopatolojik bulgular eritrositik Heinz cisim oluşumunu ve artan D-laktat konsantrasyonunu içerir (Christopher ve ark, 1990; Fowles ve ark, 2013). Bir olgu sunumunda PG toksisitesi olan bir köpek hafif hiperlaktatemik bulunmuştur (Claus ve ark, 2011). PG ve gliserol içeren aktif kömür uygulandıktan sonra sağlıklı köpeklerde deneysel olarak anlamlı fakat kendi kendini sınırlayan hiperlaktatemi tanımlanmıştır (Burkitt ve ark, 2005). İnsanlarda, lorazepam, diazepam ve pentobarbital gibi ilaçların intravenöz verilmesini takiben iyatrojenik PG hiperlaktatemi oluşabilir (Reynolds ve ark, 2000; Wilson ve ark, 2005).

Her ne kadar veteriner hastalarda ilaca bağlı PG hiperlaktatemi rapor edilmemiş olsa da, açıklanamayan artmış laktat konsantrasyonunun potansiyel bir nedeni olarak düşünülmelidir (Gillespie ve ark 2016). Kediler ayrıca eritrosit Heinz cisimleri geliştiren propilen glikol toksisitesi için risk altındadır (Rosenstain ve ark, 2018).

2.1.2.4.3. Asetaminofen ve salisilatlar

Asetaminofen toksisitesi, mitokondriyal solunumun bozulmasını engelleyerek, karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olarak, laktat klirensini azaltarak ve methemoglobinemiye neden olarak hiperlaktatemiye neden olur (Shah ve ark, 2011; Kanji ve ark, 2013).

2.1.2.4.4. Adrenerjik agonistler ve sempatomimetikler

β_2 -reseptör agonistleri (terbutalin, albuterol, salbutamol), metilksantinler (teofilin, teobromin) ve kokain (Bernard, 1991; Meert ve ark, 2012; Andersen ve ark, 2013), hiperlaktatemiye neden olur (Assadi, 1989; Meert ve ark, 2007-2012) Önceden kokain toksikasyonu olan hiperlaktatemili köpekler üzerine yapılan son retrospektif bir çalışmada, laktat değeri 2 mmol/L' den büyük olan hastaların ortama laktat konsantrasyonları 2,6 mmol

/L olarak tanımlandı (Catravas ve Waters, 1981).

2.1.2.4.5. Propofol

Propofol infüzyon sendromu (PRIS), propofol uygulaması ile birlikte akut metabolik asidoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu, rabdomyoliz, lipemi ve hepatomegali veya hepatik lipidoz gelişimini ifade eder (Loh ve Nair, 2013). Hiperkalemi, ve böbrek yetmezliği de bu sendromun ortak özellikleridir (Fodale ve Monaca, 2008). PRIS, en sık, uzun süre boyunca propofol alan kişilerde görülür. Bozulmuş yağ asidi oksidasyonu ve mitokondyal disfonksiyonun PRIS için altta yatan patofizyolojik mekanizmalar olduğuna inanılmaktadır (Vanlander ve ark, 2015). Yazarların bilgisine göre, PRIS henüz köpeklerde veya kedilerde rapor edilmemiştir (Rosenstain ve ark, 2018).

2.1.2.4.6. Siyanür/sodyum nitropurisit

Siyanür, elektron taşıma zincirindeki son adım olan sitokrom c oksidazdaki ferrik demiri inhibe ederek aerobik metabolizmayı engeller. Bu durum ATP tükenmesi, asidoz, hiperlaktatemi ve bozulmuş oksijen ekstraksiyonu nedeniyle venöz hiperoksiyle sonuçlanır. Sodyum nitroprussid tedavisine ikincil siyanid toksisitesinin gelişmesi için izleme yapılırken seri laktat ölçümleri değerli olabilir. Sodyum nitroprussid ayrıca, hipotansiyonu indükleyerek A Tipi hiperlaktatemiye neden olma potansiyeline sahiptir (Roseinstain ve ark, 2018).

2.1.2.4.7. Laktuloz

Laktuloz kolonda laktata ve asetata parçalanan sentetik, sindirilemeyen bir disakkarittir (Margaria ve Edwards, 1933). Aşırı miktarda laktuloz uygulanırsa veya laktuloz kolonda tutulursa, laktat kolonik mukoza tarafından emilebilir (Mann ve ark, 1985). Laktuloz uygulanan sağlıklı insanlarda, plazma L ve D-laktatta sadece mütevazı artışlar gözlenir (Hove ve Mortensen, 1995). Köpeklerde veya kedilerde henüz değerlendirilmemiştir (Roseinstain ve ark, 2018).

Çeşitli Hiperlaktatemiye neden olma potansiyeli taşıyan diğer bilinen ilaçlar ve toksinler arasında şunlar bulunur: nükleosid HIV ters transkriptaz inhibitörleri, biguanid antihiperglisemik ajanlar (fenformin, metformin), linezolid, flüoroürasil, şeker alkolleri, fruktoz, sorbitol ve ksilitol ve asetilkolinesteraz inhibitörü ve karbamat pestisitler (Roseinstain ve ark,

2018).

2.1.2.5. B3 tipi hiperlaktatemi: doğmasal

B3 tipi hiperlaktatemi, köpek ve kedilerde nadir görülen bir bulgu gibi görünmektedir. Pirüvat dehidrojenaz eksikliği olan Sussex ve Clumber Spaniels ırkları, hiperlaktatemiye ek olarak derin egzersiz intoleransı yaşar (Ambrason ve ark, 2004; Cameron ve ark, 2007). Eski İngiliz Çoban Köpeği, Jack Russell Terrier, ve Alman Çoban Köpeği gibi ırklarda mitokondriyal miyopatinin bulunduğu bildirilmiştir (Breitschwerdt ve ark, 1992; Olby ve ark, 1997; Paciello ve ark, 2003).

2.1.2.5.1. D-laktat

Normal fizyolojik koşullar altında, D-laktat, L-laktata kıyasla çok daha küçük miktarlarda üretilir ve sadece uzman laboratuvarlarda ölçülebilir. Artan D-laktat konsantrasyonları, diyabetik ketoasidozlu kedilerde (De Vrese ve ark, 1990), propilen glikol zehirlenmesinde (Christopher ve ark, 1990), ekzokrin pankreas yetmezliği (Packer ve ark, 2005) ve gastrointestinal hastalıkta belirtilmiştir (Packer ve ark, 2012).

2.1.3. Klinikte Plazma Laktat Parametresi

Kedi ve Köpek Hekimliğinde pratikte kan laktat değerlerinin ölçümünden hipovoleminin belirlenmesinde, prognoz tayininde ve bazı hastalık gruplarında teşhisin konulmasında yararlanılır (Kavaklı ve ark, 1998).

Laktat ölçümü ve seri laktat takibi kullanımı veteriner hastalarında birçok çalışmada gösterilmiştir. Kan laktat konsantrasyonu, septik peritonit, immün aracılı hemolitik anemi, Babezyoz, travma, gastrik dilatasyon ve volvulus ve intrakraniyal hastalık dahil olmak üzere birçok hastalık işleminde önemli ölçüde yükselir. (Di Mauro ve ark, 2016)

Aşırı Laktat, hemen hemen her zaman doku hipoperfüzyonuna bağlı olarak artan anaerobik metabolizmayı temsil eder (Roth ve Brooks, 1990). Piyasada satılan hasta başı (POC) analizörleri ile ölçülen tek izoformdur (Allen ve Holm, 2008; Pang ve Boysen, 2007).

Sağlıklı kedi ve köpeklerde plazma laktat konsantrasyon referans aralıkları laboratuvar çalışmalarında ölçülüp bildirilmiştir (Christopher ve O'Neill, 2000; Evans, 1987). Sağlıklı 12

kedide yapılan çalışmada donmuş plazmada ölçüm yapılmış ortalama laktat konsantrasyonu 1,6-2,2 mmol/L olarak bildirilmiştir (Christopher ve O'Neill, 2000). İkinci çalışmada değişen yaşlarda 20 kedide yine donmuş plazmadan plazma laktat konsantrasyonları değerlendirilmiş ve ortalama 0,3-1,69 mmol/L olarak bildirilmiştir (Rand ve ark, 2002). Beagle ırkı 5-9 aylık köpeklerde yapılan bir çalışmada ise plazma laktat konsantrasyon aralığı 0,42-3,58 mmol/L referans aralığı belirlenmiştir (Evans, 1987).

Köpeklerde ortalama laktat değeri 0,3-2,5 mmol/L aralığındadır (Hughes, 2000). Hem veteriner hem beşeri plazma laktat konsantrasyon hedefi 2 mmol/L olarak belirtilmiştir (Pritte, 2006). Plazma laktat konsantrasyon artışları, 3-5 mmol/L aralığında hafif, 5-8 mmol/L aralığında orta, 8 mmol/L ve üzerinde ise şiddetli artış olarak değerlendirilmiştir (Mathews, 2012).

Septik peritoneal efüzyon tanısı amacıyla kan ve sıvı arasındaki laktat konsantrasyonu ölçülmüş, konsantrasyon farkının 2 mmol/L' den düşük olmasının, prognostik olduğu bildirilmiştir (Bonczynsk ve ark, 2003). Sepsis ve travmada tanısız ve prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Roth ve Brooks, 1990; Lestrap ve Price, 1999).

Plazma laktat konsantrasyonu, şok, bulaşıcı hastalık, immün aracılı hemolitik anemi, gastrik dilatasyon ve volvulus ve intrakraniyal hastalık dahil olmak üzere köpeklerde ve kedilerde birçok hastalık durumunda tedaviye yanıtın yanı sıra hastalığın ciddiyetini belirten bir biyobelirteç olarak potansiyel fayda göstermiştir (Di Mauro ve ark, 2016). Travma hastalarında erken dönemde devam eden doku hipoperfüzyonunun iyi bir göstergesi olarak travma resüsitasyonu için iyi bir rehber, hasta prognoz ve mortalitesini gösteren başarılı bir belirteç olabilir (Hancu, 1998).

Tüm biyobelirteçlerde olduğu gibi, laktat izolasyonda kullanıldığında çok az teşhis ve prognostik değere sahiptir, ancak diğer hastalıklara özgü teşhis ve fiziksel muayene parametrelerine ek olarak laktat, çok çeşitli hastalıkları olan hastaları tedavi eden veteriner klinisyene değerli bilgiler sağlayabilir. Seri laktat izleme, hastalar için yardımcı bir tanı aracı olarak diğer klinik parametrelerle birlikte kullanıldığında tek bir ölçümden daha faydalıdır (Di Mauro ve ark, 2016).

2.2. Köpeklerde Anemi

Anemi, Veteriner hekimlik pratiğinde çok sık karşılaşılan hematolojik bozukluklardan birisidir ve bir hastalık olmayıp, hastalık durumunun önemli bir semptomudur (Mills, 2012).

Klinik olarak anemi, dokularda oksijenizasyonun azalması ve kompanzasyonun sağlanamaması sonucu, çabuk yorulma, halsizlik, soluk mukozal memranlar, taşipne ve/veya dispne, taşikardi ve dolaşım bozukluklarına bağlı üfürümler gibi bulgularla kendini gösterebilir (Tvedten, 2010; Thrall, 2012; Furman ve ark, 2014). Altta yatan hastalığa bağlı olarak kilo kaybı, iştahsızlık, ateş veya lenfadenopati gibi bulgular gelişebilmektedir (Thrall, 2012; Furman ve ark, 2014). Eritrosit yıkımıyla hemoglobüri, ikterus ve splenomegali veya bilirubinüri ile birlikte idrar renginde koyulaşma gibi özel bulgular oluşabilmektedir (Tvedten, 2010; Thrall, 2012; Furman ve ark, 2014).

Anemiden kaynaklı semptomlar doku hipoksisine ve kompanzasyon mekanizmalarına dayanmaktadır (Nalbant ve Karan, 2010). Bulguların şiddeti hastalığın süresine bağlı olarak değişebilir. Kronik kan kaybı veya kemik iliği disfonksiyonu dışında bulgular için, kompanzasyon mekanizmaları, 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) konsantrasyonunu artırarak oksijen-hemoglobin affinitesini azaltıp, dokuların oksijenizasyonunu sağlamaya (Thrall, 2012) ve kalpten pompalanan kan miktarını artırarak kan akımı sağlamaya çalışır. Bununla birlikte akut kan kayıpları ya da eritrosit yıkımları sonucunda kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalabilir (Harvey, 2010).

Anemi; laboratuvar bulgusu olarak, kırmızı kan hücresi (RBC; red blood cell), hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Hct) diye de bilinen PCV (packed cell volume) konsantrasyonlarında, ilgili türün fizyolojik değerlerinin altına düşmesi olarak tanımlanır. Eritrosit üretiminde eksiklik, eritrosit kaybı ya da yıkılmasından dolayı oluşabilir (Turgut ve Ok, 2000; Kraiza, 2011; Mills, 2012; Furman ve ark, 2014). Çoğu anemi tipinde 3 parametrede de azalma gözlenir ancak demir eksikliği anemisinde eritrosit konsantrasyonu normal sınırlar içerisinde bulunabilir (Tvedten, 2010).

Anemi, orta ve şiddetli derecelerde olduğunda, klinik olarak belirlenebilir. Hafif şiddetli anemiler yalnızca laboratuvar analizleriyle tespit edilebilir. (Tvedten, 2010).

Vücutta en yüksek oranda bulunan organizmalar eritrositlerdir ve bir hayvan vücudunun %25' ini oluştururlar. 6-8 gün içerisinde kemik iliğinde üretilip dolaşıma katılan eritrositlerin yaşam süresi kedilerde 2 ay iken köpeklerde yaklaşık üç aydır. (Aytuğ, 2011).

2.2.1. Aneminin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi

Aneminin şiddeti; RBC, HCT ve HGB ile değerlendirilir. Genellikle HCT esas alınır ve HCT bu parametrelerin aynı oranda azalmaları durumunda daha yararlıdır (Altu, 2015).

Anemiler hematocrit (HCT) düzeyine göre hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli (Resim 1) olarak 4 grupta incelenir (Tvedten, 2010) (Tablo 2).

Şiddetli ve orta dereceli anemiler, genellikle primer hematolojik bir hastalığı ve önemli bir sorunun olduğunu gösterir. Hafif anemiler genellikle hematolojik olmayan hastalıklara bağlı olarak gelişir (Tvedten, 2010).

Tablo 2. Şiddetine göre aneminin derecelendirilmesi (Gültekin, 2015; Tvedten, 2010).

Aneminin Derecesi	HCT %
Hafif	>30- ≤ 36
Orta	>20- ≤ 30
Şiddetli	>13- ≤ 20
Çok Şiddetli	<13



Resim 1. Çok şiddetli anemili bir köpekte oral mukozanın gösterilmesi (Petful, 2018).

2.2.2. Aneminin Sınıflandırılması

Anemiler, yaşamı tehdit edebilen sebeplerle oluşabilir. Altta yatan sebebin bulunması, uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi, spesifik ve doğru tanı için oldukça önemlidir. Aneminin nedeninin teşhisi, anemiye önceden belirlenmiş sınıflara veya tanı için yararlı

kategorilere yerleştirmek için kanın belirli özelliklerini kullanır. (Tvedten, 2010) Tam kan sayımı, retikülosit sayımı ve sürme froti örnekleri aneminin sınıflandırılmasında yardımcı diyagnostik ipuçlarıdır (Schaer, 2006; Chervier ve ark, 2012).

Anemi temel olarak iki şekilde sınıflandırılmaktadır;

1. Morfolojik sınıflandırma; eritrosit boyutları ve hemoglobin konsantrasyonlarının incelenmesi ile yapılır.
2. Patofizyolojik sınıflandırma; Kemik iliğinin anemiye olan yanıtının ve mekanizmalarının incelenmesi ile yapılır. (Gültekin, 2015)

2.2.2.1. Morfolojik sınıflandırma

Eritrosit hacim değışimleri mikrositik (daha küçük), normositik (normal) veya makrositik (daha büyük) olarak, eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değışiklikleri hipokromik (azaltılmış) ve normokromik (normal konsantrasyon) olarak değerlendirilir (Tablo 3). Hiperkromik değışiklikler hastalığa bağı bir değışikliğı değil hatalı bir sonucu gösterir. Hemoliz veya Heinz cisimleri gibi analitik öncesi ve analitik hatalar, eritrositlerin birim hacim başına hemoglobin ile doldurulmuş normal bir hücreye kıyasla daha fazla hemoglobin içerdiğini gösteren yapay etkilere neden olur. (Tvedten, 2010; Thrall, 2012).

Bu sınıflandırma, ortalama eritrosit hacmi [mean cell volume (MCV)] ve ortalama eritrosit HGB konsantrasyonu [mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)] değeri ile yapılmaktadır. Köpeklerin normal MCV referans değeri 60-77 fL, MCHC referans değeri ise 32- 36 veya 30- 36 g/dl olarak belirtilmiştir (Tvedten, 2010).

Tablo 3. Anemilerin morfolojik sınıflandırması (Tvedten, 2010).

MCV (60-77 fL)	MCHC (32-36 g/dL)	Anemi
N	N	Normositik, normokromik
N	↓	Normositik, hipokromik
↑	N	Makrositer, normokromik
↑	↓	Makrositer, hipokromik
↓	N	Mikrositer, normokromik
↓	↓	Mikrositer, hipokromik

N: normal değeri aralığında; ↑: artma; ↓: azalma.

Aneminin oluşum mekanizmasının anlaşılması açısından patolojik sınıflandırma önemli olsa da analitik parametreler klinik için daha kullanışlıdır (Chulilla, 2009). Morfolojik sınıflandırma etiyolojiye yönelik bilgiler de vermekte, örneğin mikrositik anemilerin çoğunlukla demir eksikliği sonucu oluştuğu belirtilmektedir (Mills, 2012).

Mikrositik eritrositler, Shar Pei, Chow Chow, Shiba Inu, Akita gibi ırkların sağlıklı köpeklerinde fizyolojik olarak görülebilmektedir. Kongenital portosistemik şanlı köpeklerde de oldukça yaygın bir bulgudur (Steinberg ve Olver, 2005; Paltrinieri ve ark, 2010).

Köpeklerde fötüs eritrositleri büyüktür. Yeni doğan köpek yavrularında MCV yüksektir ve 2-3 aydan sonra normal seviyeye döner. Irklar arasında da eritrosit boyut farklılıkları bildirilmiştir. Bazı Poodle ırkı köpekler (Rizzi ve ark, 2000) ve Greyhound ırkı köpekler diğer ırklara göre yüksek MCV' ye sahip olabilmektedirler (Brockus ve Andreasen, 2003; Aytuğ, 2011).

Retikülositler, eritrositlere göre daha büyüktür ve bu sebeple makrositik anemiler kemik iliğinin normal olarak çalıştığının göstergesi gibi algılanabilse de polikromazi ya da retikülozis olmadan da makrositozisin görüldüğü durumlar bilinmektedir (Thrall, 2012).

Normositik anemiler genelde nonrejeneratifler ya da hemoraji veya hemoliz den sonraki prerejeneratif dönemde henüz retikülositlerin dolaşıma verilmemesinden kaynaklı görülebilir. Bazı rejeneratif anemilerde de normositik anemi görülebilmektedir (Hodges ve Christopher, 2011).

Normokromik durumda hüclererin renkleri normal görünümde ve MCHC değeri referans aralığındadır. Hipokromik durumda hücreler solgun renklidir ve MCHC değeri normalin altındadır. Hiperkromik durum MCHC değerinin yükselişini ve hücre renklerinin koyu olmasını temsil eder ancak genelde hemoliz ya da oksiyglobin tedavisi sonucunda gelişir (Brockus ve Andreasen, 2003; Aytuğ, 2011).

Normositik normokromik anemiler hem eritrositlerin boyutu hem de hemoglobin düzeyi normal, çoğu non-rejeneratif anemilerdir (Tvedten, 2010).

Makrositer hipokromik anemiler, genel olarak akut kan kaybı ya da hemoliz sonrası görülen, belirgin eritrosit rejenerasyonu olan ve birkaç gün içinde geçmesi beklenen anemilerdir (Sodikoff, 2001).

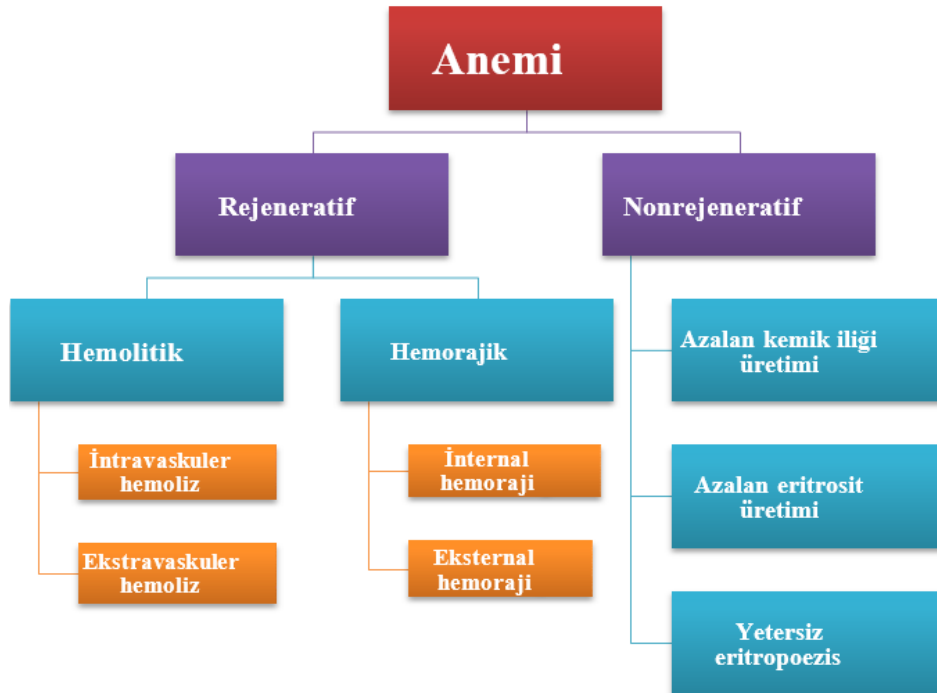
Makrositer normokromik anemi veteriner hekimlik alanının dışında tutulmuştur, çünkü doğru tanıdan çok, yanlış tanıya sebep olmuştur (Tvedten, 2010).

Mikrositer hipokromik anemiler, hemoglobin üretimindeki azalmanın sonucu oluşan, normal değerlerin altında hemoglobin içeren, normalden küçük eritrositleri temsil eder ve genellikle demir eksikliğine bağlı olarak şekillenir (Siegenthaler, 2005; Aytuğ, 2011).

Hemoglobinin normal biyosentezi için gerekli olan demir, protoporfirin ve globulin proteinlerinden herhangi birinin eksikliğinde mikrositik hipokromik anemi şekillenebilir (Siegenthaler, 2005). Portosistemik şant ve kronik inflamasyon da mikrositer hipokromik anemiye neden olabilir. (Sodikoff, 2001). Retikülositozis saptanmayan ve polikromazi görülmeyen mikrositik hipokromik anemiler nonrejeneratif anemi belirtisidir (Siegenthaler, 2005). Bir çalışmada, rejeneratif tipte anemisi olan köpeklerin yalnızca % 11.8' inde makrositik hipokromik anemi görülmüştür (Hodges ve Christopher, 2011).

2.2.2.2. Patofizyolojik sınıflandırma

Kemik iliği fonksiyonunun değerlendirilmesi, anemiye, değişken, azalmış veya etkisiz eritropoezi (rejeneratif olmayan) veya aktif ve etkili eritropoezi (rejeneratif) olanlara ayırır (Şekil 7) (Tvedten, 2010). Aneminin patofizyolojik sınıflandırması tanısal olarak oldukça önemlidir ve bu sınıflandırma ile anemi periferal kandaki olgunlaşmamış eritrositlerin (retikülosit) sayısına göre, rejeneratif ve nonrejeneratif olarak ikiye ayrılır (Cowgill ve ark, 2003).



Şekil 7. Köpeklerde aneminin genel nedenleri (Mills, 2012).

Artan eritropoez belirtileri, aneminin ciddiyeti, türü, süresi ve özellikleri göze alındığında tedavi ve etioloji (Tablo 4) olasılıkları için yeterli görünüyorsa, anemi rejeneratif olarak sınıflandırılır. Rejeneratif anemiler, vücuttan eritrosit kaybı (dış kan kaybı) veya vücuttaki eritrositlerin parçalanması (hemolitik anemi ve iç kan kaybı) sonucu, kemik iliğinin uyarımı ile dolaşımdaki retikülosit miktarının artması sonucu oluşur (Tvedten, 2010; Thrall, 2012). Kemik iliği primer olarak böbrek dokusundaki üretim, sekonder olarak hipoksi sonucu eritropoietin düzeyinin arttığı durumlarda retikülositlerin dolaşıma salınmasını hızlandırmaktadır (Thrall, 2012). Kemik iliğinin, uyarıma vereceği en yüksek yanıt hemolitik anemiler 6-8 katı düzeyinde bir artış sağlarken hemorajik anemilerde 2-4 kat düzeyinde artış sağlar. Aneminin başlangıcından sonraki 2-4 gün boyunca eritrositin kemik iliğindeki üretim süreci ile ilişkili olarak periferal kanda rejenerasyon gözlenmeyebilir (Furman ve ark, 2014). Retikülosit miktarı, en iyi, anemi başlangıcından 4-8 gün sonra beklenen bir retikülosit zirvesi zamanında yorumlanır, aneminin erken döneminde yanıtıcı olabilir. (Tvedten, 2010).

Uygun retikülosit yanıt gösteren türlerde (örneğin, köpek, kedi, domuz ve sıçan), kemik iliği rejenerasyonu, öncelikle retikülosit yanıtı ile değerlendirilir. Birim kan hacmi başına mutlak retikülosit sayısındaki artışın gücü, kemik iliği eritropoezisinin hastadaki etkinliğini en iyi şekilde yansıtır. Retikülositlerin yüzdesi, aneminin ciddiyetinden ve kalan olgun eritrosit sayısından etkilenen nispi bir değerdir (Tvedten, 2010).

Kedilerde retikülositlerin kanda uzun bir ömrü vardır ve bu nedenle çok sayıda birikebilir. Kedi agrega retikülosit tepkilerinin kinetiği diğer türlerinkilere benzer, ancak köpeklerde maksimum tepkiler beklenenden daha zayıftır. Anemi şiddetli olmadıkça agregat retikülositleri serbest bırakılmayabilir (Tvedten, 2010).

Kemik iliği veya eritrosit üretiminin azalması, eritropoezisteki bozukluklar sonucu periferal kanda retikülosit sayısının beklenenden az olması ya da hiç olmaması nonrejeneratif anemidir (Mills, 2012). Absolut retikülosit sayısı, otomatik kan sayım cihazlarında ölçülebildiği gibi, manuel olarak, periferal kan örneği ve New Methylene Blue boyama ile hazırlanan frotilerde hücrelerin sayılması ile hesaplanabilmektedir (Gültekin, 2015).

Tablo 4. Köpeklerde anemimin etiyopatogenezi (Mills, 2012).

	ANEMİ	NEDENLER	MEKANİZMA	
TİPİ	KATEGORİSİ			
Nonrejeneratif	Azalan kemik iliği üretimi	Radyasyon Toksikite Virus	Kemik iliği aplazisi (pansitopeni ya da bisitopeni)	
		Hormon (östrojen)		
		İlaçlar (sulfanamidler)		
		Enfeksiyöz (Ehrlichiosis, Leishmaniosis)		
		Kemik iliği neoplazmi, lökemi, metastaz (karsinoma, melanoma)		
	Azalan eritrosit üretimi	Miyelofibrozis	Miyelofitiz (pansitopeni ya da bisitopeni)	
		Granulamatöz yangısal hastalıklar (histoplazmozis, milier tüberküloz)		
		Immün kaynaklı		Eritrosit aplazisi
		Kronik renal yetmezlik		Eritropoetinde azalma ve sitokinlerin üretimi baskılaması
		Endokrin yetersizlik (hipotiroidizm, hiperöstrojenizm)		
Yetersiz eritropoezis	Yangısal hastalığa bağlı anemi	Sitokinlerin üretimi baskılaması ve farklı kompleks mekanizmalar		
	Kronik parazitizm			
	Kronik karaciğer hastalıkları			
	Folik asit, vitamin B12, kobalt ve faktör eksiklikleri (kemoterapi, sulfanamidler, antiepileptik ilaçlar)		Nükleotid sentezinde bozukluklar	
	Kurşun zehirlenmesi			
Hemolitik	Fe+ eksikliği anemisi (kronik kan kaybı, gastrointestinal hasar)	Hemoglobin sentezinde bozukluklar		
	Cu+ ve vitamin B6 eksiklikleri			
	Kurşun zehirlenmesi			
	Anormal eritrosit membran, şekil bozuklukları		Eritrositlerdeki genetik hasarlar	
	Biyokimyasal bozukluklar (piruvat kinaz, fosfofruktokinaz, methemoglobin redüktaz eksiklikleri)			
Rejeneratif	Biyokimyasal farklılıklar (hipofosfatemi, Heinz cisimcikleri)	Eritrositlerde edinsel hasarlar		
	Kimyasal hemolizinler (ağır metaller)			
	Bakteriyel, hayvan ve bitki hemolizinleri (Clostridium haemolyticum, örümcek ve sinek venomları)			
	İmmün kaynaklı hemolitik anemi			
	Eritrositlerin mekanik hasarı			
Hemorajik	Enfeksiyöz (babesiosis)	Kan kaybı		
	Travma (karaciğer, dalak rupturu)			
	Operasyon			
	İç/dış paraziter enfestasyon (kene, bit, pire, kancalı kurt enfestasyonu)			
	Koagulopati			
Hemorajik	Trombosit hasar ve eksiklikleri			
	Anevrizma ya da neoplazm rupturu (hemangiosarkom)			
	Gastrointestinal veya ürogenital sistem kanamaları			

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 64583101/2017/080 sayılı etik kurul karar onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

Bu çalışmanın hayvan materyali, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Polikliniklerine getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten 36 adet anemili köpek ile genel kontrol ya da aşı amacıyla getirilen 12 adet sağlıklı köpek olmak üzere toplam 48 köpektten oluşturuldu. Daha önce herhangi bir tedavi protokolü uygulanmamış köpekler çalışmaya dahil edildi. Tüm köpeklerin eşkâlleri, medikal geçmişleri, anamnez bilgileri, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar analiz sonuçları kayıt altına alındı. Sağlıklı 12 köpek, iç ve dış parazit mücadeleleri ile aşı uygulamaları düzenli olarak yapılmış, aşılama veya sağlık kontrolü amacıyla kliniğe getirilen hayvanlardan klinik ve laboratuvar muayene sonuçları temelinde belirlendi. Hasta sahipleri bilgilendirilerek gönüllülük esasıyla hastalar çalışmaya dahil edildi. (Bilgi onam formu).

3.2. Yöntem

Çalışma grubuna dahil edilen köpeklerin kan örnekleri, *vena cephalica antebrachii*' den, hemogram parametreleri için EDTA'lı (2 ml), plazma laktat tayini için Heparinli (2 ml) tüplere alındı. Kan alımı sırasında uygulanan turnikenin en fazla 15 sn sürmesine dikkat edildi. Turnike süresi 15 saniyeyi aşan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

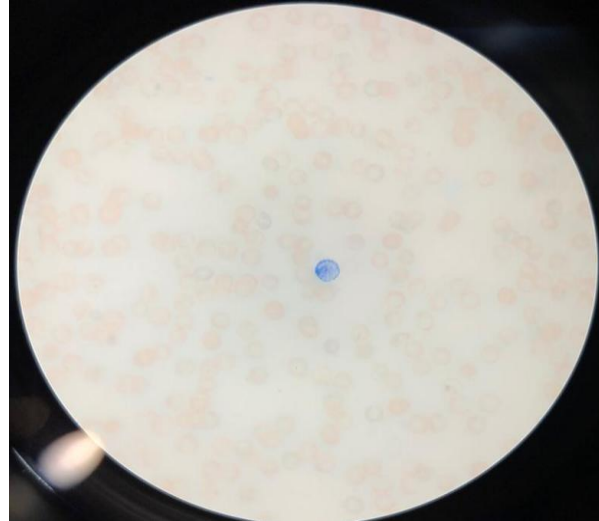
EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinin tam kan sayımları, kan alımından hemen sonra otomatik kan sayım cihazı (Abacus Junior Vet 5, Diatron, Macaristan) ile yapıldı.

Köpekler sağlıklı (kontrol) ve anemili olmak üzere iki ana grupta incelendi. Anemili köpekler aneminin şiddetine göre Tvedten (2010) tarafından bildirilen kriterler dikkate alınarak hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik hastalar olarak gruplandırıldı.

Aneminin Derecesi	HCT %
Hafif	>30- ≤ 36
Orta	>20- ≤ 30
Şiddetli	>13- ≤ 20
Çok Şiddetli	<13

Heparinli tüplere alınan kan örnekleri kan alımından hemen sonra 3500 rpm devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen plazma örnekleri ile hemen, Euro Lyser Solo (Euro Lyser, Avusturya) cihazında (Resim 2.), laktat test kiti (Euro Lyser, Avusturya) ile üretici firmanın belirttiği prosedüre göre kolorimetrik olarak test edildi.

Kan sayım işlemi gerçekleşen antikoagülanlı tüplerden kan örnekleri alındı, aynı miktarda New Methylen Blue boya ile karıştırıldı ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra karışımdan ince yayma preparat hazırlandı. Manuel olarak, CX31, mikroskopta (Olympus, Japonya) en az 1000 eritrosit ve bu optik alanlardaki retikülositler sayılarak retikülosit yüzdeleri bulundu. Retikülosit yüzdelerine göre anemili köpekler, rejeneratif ve nonrejeneratif anemili köpekler olarak sınıflandırıldı (Cowgill ve ark 2003).



Resim 2. Çalışmanın orta şiddetli anemi grubuna dahil edilen bir köpekten alınmış kan örneğinin, New metilen blue boyama ile hazırlanmış frotisinde, retikülosit gösterimi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplarda örnekleme zamanında parametrelerinin aritmetik ortalaması ve standart hatası ve minimal-maksimal değerleri hesaplandı. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov– Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Dağılımı normal olan, dönüşümden (logaritmik veya karekök) sonra normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan parametrelerde ikiden fazla grup karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc karşılaştırmada Tukey testi kullanılarak gruplar arası farklar ve belirlenen farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı test edildi. Parametrik test varsayımlarını göstermediği belirlenen parametreler (MCV) için Kruskal-Wallis testi, post-hoc karşılaştırmalar eşleştirilmiş metot kullanılarak gerçekleştirildi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren ve homojen olan gruplar için Bağımsız gruplar için t-Testi göstermeyen parametreler (MCV) için Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Tüm analizlerde olasılık (p değeri) $P < 0,05$ olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Laboratuvar Bulgular

Çalışmadaki sağlıklı ve anemili köpeklerde hamatolojik ve biyokimyasal parametrelerden elde edilen değerler ve istatistiksel sonuçlar Tablo 5-10' da gösterildi.

4.1.1. Hematolojik Bulgular

Şiddeti ve tipi dikkate alınmaksızın çalışmada değerlendirilen toplam 36 anemili köpek ile sağlıklı köpeklerin bazı hemogram parametreleri (HCT, RBC, HGB, MCV) ve istatistiksel sonuçları Tablo 5' de gösterildi.

Tablo 5. Anemili köpeklerin bazı hematolojik bulgularının değerlendirilmesi.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi (n:36)	Gruplar Arası Fark (p)
RBC	6,83±0,13 (6,22-7,86)	4,34±0,16 (2,32-5,82)	0,000
HGB	13,92±0,43 (11,10-17,00)	8,38±0,34 (4,20-12,20)	0,000
HCT	44,50±1,03 (38,48-51,24)	26,49±1,06 (14,36-36,63)	0,000
MCV	65,08±0,74 (60,00-69,00)	61,08±0,84 (47,00-80,00)	0,001

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

Anemili köpeklerde (n=36) RBC, HGB, HCT, MCV değerleri sağlıklı köpeklere (n=12) göre önemli (p<0,001) düzeyde düşük bulundu.

Şiddetine göre gruplandırılan anemili köpeklerin bazı hemogram parametreleri (HCT, RBC, HGB, MCV) ve istatistiksel sonuçları Tablo 6' da gösterildi. Hematokrit değeri %13' ün altında köpek bulunmadığı için çok şiddetli anemi grubu oluşturulmadı.

Tablo 6. Aneminin şiddetine göre bazı hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi Şiddeti (n:36)			Gruplar Arası Fark (p)
		Hafif (n:12)	Orta (n:12)	Şiddetli (n:12)	
RBC	6,83±0,13 ^a (6,22-7,86)	5,36±0,10 ^b (4,53-5,82)	4,46±0,14 ^c (3,85-5,20)	3,21±0,14 ^d (2,32-4,01)	0,000
HGB	13,92±0,43 ^a (11,10-17,00)	10,33±0,39 ^b (8,40-12,20)	8,66±0,23 ^c (7,50-10,10)	6,16±0,30 ^d (4,20-8,20)	0,000
HCT	44,50±1,03 ^a (38,48-51,24)	33,33±0,65 ^b (30,43-36,63)	27,20±0,69 ^c (24,19-32,16)	18,95±0,63 ^d (14,36-24,20)	0,000
MCV	65,08±0,74 ^a (60,00-69,00)	62,25±1,11 ^{ab} (56,00-69,00)	61,16±0,78 ^{ab} (57,00-65,00)	59,83±2,15 ^b (47,00-80,00)	0,002

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

a, b, c, d: Aynı satırda, farklı harfleri içeren gruplar arasındaki farklılık önemlidir.

Aneminin şiddetine göre gruplandırılan köpeklerde HCT değer, RBC sayısı ve HGB konsantrasyonlarının hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında önemli (P<0,001) düzeyde farklılıklar belirlendi. Hafif, orta ve şiddetli anemili köpeklerde aneminin dercesi arttıkça HCT değer, RBC, HGB düzeylerinin önemli düzeyde düştüğü belirlendi. Hafif ve orta şiddetli anemili gruplar arasında MCV değeri açısından önemli düzeyde fark belirlenmedi. Sağlıklı köpeklere göre şiddetli anemili köpeklerde MCV değeri önemli (p<0,01) düzeyde düşük bulundu.

Aneminin tipine göre gruplandırılan köpeklerin bazı hemogram parametreleri (HCT, RBC, HGB, MCV) ve istatistiksel sonuçları Tablo 7’ de gösterildi.

Tablo 7. Aneminin tipine göre gruplandırılmış köpeklerin hemogram değerlerinin gösterilmesi.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi Tipi (n:36)		Gruplar Arası Fark (p)
		Rejeneratif (n: 20)	Nonrejeneratif (n:16)	
RBC	6,83±0,13 ^a (6,22-7,86)	4,16±0,23 ^b (2,32-5,68)	4,56±0,22 ^b (2,47-5,82)	0,000
HGB	13,92±0,43 ^a (11,10-17,00)	8,15±0,46 ^b (5,20-12,20)	8,68±0,50 ^b (4,20-12,10)	0,000
HCT	44,50±1,03 ^a (38,48-51,24)	25,70±1,50 ^b (17,50-36,63)	27,48±1,49 ^b (14,36-35,40)	0,000
MCV	65,08±0,74 ^a (60,00-69,00)	61,90±1,23 ^b (55,00-80,00)	60,06±1,08 ^b (47,00-65,00)	0,003

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

a, b: Aynı satırda, farklı harfleri içeren gruplar arasındaki farklılık önemlidir.

Aneminin tipine göre gruplandırılan köpeklerde, HCT değeri, RBC sayısı ve HGB konsantrasyonları için, rejeneratif (n=20) ve nonrejeneratif (n=16) anemili gruplar arasında önemli düzeyde farklılık belirlenmedi. Sağlıklı köpeklere (n=12) göre rejeneratif ve nonrejeneratif köpeklerde HCT, RBC, HGB değerleri önemli (p<0,001) düzeyde düşük bulundu. Sağlıklı köpeklere (n=12) göre rejeneratif ve nonrejeneratif köpeklerde MCV değerleri önemli (p<0,01) düzeyde düşük bulundu.

4.1.2. Biyokimyasal Bulgular

Şiddeti ve tipi dikkate alınmaksızın çalışmada değerlendirilen toplam 36 anemili köpek ile sağlıklı köpeklerin plazma laktat değerleri ve istatistiksel sonuçları Tablo 8’ de gösterildi.

Tablo 8. Sağlıklı ve anemili köpeklerin plazma laktat kontantrasyonları.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi (n:36)	Gruplar Arası Fark (p)
Laktat	2,80±0,15 (2,18-4,10)	3,83±0,20 (0-99-7,07)	0,023

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

Anemili köpeklerde (n=36) plazma laktat değeri sağlıklı köpeklere (n=12) göre önemli (p< 0,05) düzeyde yüksek bulundu.

Şiddetine göre gruplandırılan anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının istatistik değerleri Tablo 9’ da verilmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı ve aneminin şiddetine göre gruplandırılmış köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi Şiddeti (n:36)			Gruplar Arası Fark (p)
		Hafif (n:12)	Orta (n:12)	Şiddetli (n:12)	
Laktat	2,80±0,15 ^b (2,18-4,10)	4,01±0,30 ^{ab} (2,81-6,18)	3,37±0,47 ^{ab} (0,99-7,07)	4,10±0,25 ^a (2,54-5,51)	0,021

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

a, b: Aynı satırda, farklı harfleri içeren gruplar arasındaki farklılık önemlidir.

Aneminin şiddetine göre gruplandırılan köpeklerde plazma laktat konsantrasyonlarının hafif (n=12) ve orta (n=12) şiddetli gruplar arasında önemli farklılıklar belirlenmedi. Şiddetli anemili köpeklerde (n=12), plazma laktat değeri sağlıklı köpeklere göre önemli (p<0,05) düzeyde yüksek belirlendi.

Tipine göre gruplandırılan anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının istatistik değerleri Tablo 10’ da verilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı, rejeneratif ve nonrejeneratif anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.

Parametre	Sağlıklı (n:12)	Anemi Tipi (n:36)		Gruplar Arası Fark (p)
		Rejeneratif (n: 20)	Nonrejeneratif (n:16)	
Laktat	2,80±0,15 ^b (2,18-4,10)	3,88±0,26 ^a (1,78-6,18)	3,76±0,34 ^{ab} (0,99-7,07)	0,032

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

a, b: Aynı satırda, farklı harfleri içeren gruplar arasındaki farklılık önemlidir.

Aneminin tipine göre rejeneratif anemili olarak gruplandırılan köpeklerin plazma laktat konsantrasyonları, sağlıklı köpeklere göre önemli ($p<0,05$) düzeyde yüksek belirlendi. Plazma laktat konsantrasyonları rejeneratif (n=20) ve nonrejeneratif (n=16) anemili gruplar arasında önemli düzeyde farklılık belirlenmedi.

5. TARTIŞMA

Klinik faydasının ve laktat analizörlerinin sayısının artmasıyla laktat ölçümü, son yıllarda veteriner hekimlikte yaygın hale gelmektedir. Laktatın farklı hayvan türlerinde ve farklı patolojilerde klinik ve prognostik faydasını belgeleyen çok sayıda klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır (Mackenzie ve ark, 2010). Hipoksik dokudaki laktat üretim hızı vücuttaki laktat metabolizma oranını aştığında kan laktat konsantrasyonunda artış geliştiği bildirilmektedir (Holahan ve ark, 2010). Birçok hastalık durumu ve semptomda laktat düzeyinin belirlenmesinin önemi vurgulanırken anemik hastalarda aneminin tipi ve şiddetinin plazma laktat konsantrasyonuna etkisi tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu çalışma anemik köpeklerde plazma laktat konsantrasyonlarına aneminin şiddetinin ve tipinin etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Laktat konsantrasyonları tam kan, plazma veya serumdan ölçülebilir (Rosenstain ve ark, 2018). Plazma laktat terimi, yalnızca plazma fraksiyonundaki laktat konsantrasyonunu belirtirken, tam kan laktat, kırmızı kan hücresi lizisini takiben ortalama intraeritrotik ve plazma laktat fraksiyonlarının konsantrasyonunu ifade eder (Hughes ve ark, 1999). Hastadan alınan kan örneğinin venöz, arteriyel ya da kapiller olmasının laktat değerini etkilediği bildirilmektedir (Younger, 1996; Gallagher, 1997). Yapılan çalışmalarda arteriyel ve venöz kan arasındaki laktat düzeyi farkı 0,18-0,22 mmol/L olarak belirlendiği bildirilirken; venöz ve arteriyel kan laktat ölçümü arasında yüksek korelasyon (ortalama fark, 0,08 mmol/L) olduğu rapor edilmektedir. (Dede, 2006, Middleton ve ark, 2006). Middleton ve ark. (2006) venöz ve arteriyel kan örneklerinde laktat seviyelerinin benzer değerlerde ve kabul edilebilir olduğunu bildirmiştir. Gillespie ve ark (2018), daha kolay olması ve daha az ağrı verici olması nedeniyle venöz kanın tercih edilebileceğini rapor etmektedir. Bu çalışmada da köpeklerde venöz kan örnekleri tercih edilmiştir.

Doğru plazma laktat ölçümü amacıyla, kısa damar tıkanması ve zaptırap mücadelesini en aza indirmek gerekmektedir (Gillespie ve ark, 2016). Mücadele, muhtemelen kas aktivitesinin derecesine bağlı olarak, plazma laktat konsantrasyonları üzerinde değişken bir etkiye sahiptir (Rosenstain ve ark, 2018). Yapılan çeşitli çalışmalarda mücadelenin sağlıklı kedilerde plazma laktat düzeyi üzerine farklı etkileri olduğunu göstermiştir (Rand ve ark, 2002). Kan alımı öncesi 5 dakika sprey banyosu uygulanan kedilerde plazma laktat düzeyinin hızlı ve önemli düzeyde yükseldiği rapor edilirken (Rand ve ark, 2002), yirmibir kediden

oluşan daha küçük bir çalışmada sadece 3 kedinin laktat düzeyi 2,5 mmol/L 'den yüksek bulunmuştur (Redavid ve ark, 2012). İnsanlarda yapılan bir çalışmada uzun süre turnike uygulanarak kan alımının plazma laktat düzeyini anlamlı düzeyde yükselttiği ancak rutin ven punkture için geçici turnike uygulamalarının anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Dede, 2016; Gillespie ve ark, 2016). Bu çalışmada da Dede (2016)' nin bildirdiği gibi sonuçların etkilenmemesi için kan alımı sırasında en fazla 15 sn' lik bir süre içerisinde turnike uygulaması yapılmasına dikkat edilmiştir. Çok sayıda çalışmada çeşitli laboratuvarlarda ve taşınabilir hasta başı analizörlerinde laktat analizleri yapılmış ve hem köpekler hem de kediler için referans değerler yayınlanmıştır (Evans, 1987; Hughes ve ark, 1999; Rand ve ark, 2002; McMichael ve ark, 2005; Redavid ve ark, 2012; Tynan ve ark, 2015). Sağlıklı kedilerde referans değerlerin araştırıldığı üç çalışmada (Redavid ve ark, 2012; Rand ve ark, 2012; Tynan ve ark, 2015) farklı sonuçlar bildirilmesine yine de kedilerde referans aralıklarının köpeklerde, koyunlarda, sığırlarda, atlarda ve insanlardakine benzer çıktığı rapor edilmektedir (Levy, 2006; Sako ve ark, 2007). 6 ay ile 12 yaş arası köpeklerde referans aralığını 0,3-2,5 mmol/L iken 1 aydan küçük yavru köpeklerde bu düzey 0,8-6,59 olarak rapor edilmiştir (Gillespie ve ark, 2018). Klinisyenler için 2,5 mmol/L nin üzerinde çıkan değerlere dikkat edilmesi gerektiğini bildirmektedir (Gillespie ve ark, 2018). Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda ortalama laktat konsantrasyonu 2.80 mmol/L olarak belirlendi. Bu değer belirlenen ortalama 2,5 mmol/L olan laktat düzeyinden biraz yüksek olması, sağlıklı grubu oluşturan köpeklerin yaş dağılımına göre sınıflandırılmış olmaması ve bir kısmının 6 aydan küçük yaşta olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıkların önemli bir sonucu olan anemi önemli bir semptomdur (Tangın, 2000). En sık nedeni kan kaybı, eritrosit üretiminin azalması ya da eritrosit tüketiminin artmasıdır (Vuckovic 2015; Ray and Hemphill, 2016). Hipoksi gibi durumlarda laktat üretim hızı artmaktadır (Hood, 2005). Oksijen arz/talep dengesizliği ile ortaya çıkan doku hipoksisinin ortak nedenleri arasında hipovolemi, kardiyojenik ve septik şok, anemi, hipoksemi ve hipermetabolizma yer alır (Torata ve Raper, 1997; Topsakal, 2003; Zipes, 2005). Oksijenin kullanıldığı aerobik metabolizma; dokularda enerji üretiminin temel yoludur. Buna rağmen dokularda oksijen depolama sistemi bulunmaz ve oksijenin hücrelere ulaştırılması konvektif ve diffüzyon mekanizmalarıyla sağlanır. Kan, oksijeni taşıyarak konveksiyona, yani oksijenin hücrelere ulaştırılmasına katkıda bulunur (Leach, 1998). Vücuttaki tüm hücrelere ulaşan oksijen miktarı "oksijen sunumu (DO_2)" olarak adlandırılmaktadır. Mitokondrielerde tüketilen oksijen ise "oksijen tüketimi (VO_2)" olarak bilinmektedir. Oksijen sunumu, yani hücreye ulaşan kandaki oksijen parsiyel basıncı düşmeye

devam ederse, bir noktadan sonra tüketim de etkilenir ki bu noktaya “oksijen tüketiminin sunum bağımlı hale geldiği nokta” ya da “kritik DO₂” denir. Bu doku oksijenasyonunun bozulmaya başladığı noktadır (Rolland, 2011). Deneysel bir modelde, tedavi uygulanmaması durumunda DO₂ kritik düzeyinin sürmesinin en fazla 3 saat içinde ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir (Fontana ve ark, 1995). Dokulara oksijen sunumundaki azalmanın kritik bir düzeyi aşması ile birlikte hücrelerdeki oksidatif mekanizma kesintiye uğrar ve anaerobik metabolizma başlar. Sonuç olarak; kardiyak atım, kandaki hemoglobin düzeyi, hemoglobinin oksijenle doygunluk derecesi (SaO₂) hücreye ulaşan oksijeni belirler. Bunlardan herhangi birindeki azalma hipoksi nedenidir (Zander, 1990). Hemoglobindeki azalmaya bağlı hipoksi, “anemik hipoksi” olarak adlandırılabilir (Meier, 2012). Meier ve ark. (2004) yaptığı deneysel bir çalışmada hemodilüsyon sağlanarak anemik hipoksi oluşturulan deneklerde, kritik hemoglobin düzeyine ulaşıldığında hemodinamik dekompanzasyon, laktat ve katekolamin düzeylerinde artış görüldüğünü ve kan transfüzyonu yapılmaması durumunda deneklerin 3 saat içinde öldüğünü bildirmektedirler. Cain (1977) köpeklerde, hiperlaktateminin HCT' nin azalması ile ortaya çıktığını bildirmektedir. Bu çalışmada da hiçbir sınıflandırma yapılmayan tüm anemili köpeklerde plazma laktat değeri sağlıklı köpeklere göre önemli (p<0,05) düzeyde yüksek bulundu. Bu durumun anemili olgularda oksijen taşınma kapasitesindeki düşüklüğe bağlı şekillenen hipoksemiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aneminin semptom ve belirtileri; aneminin şiddetine, oluşma hızına, anemiye neden olan hastalığa ve hastanın yaşına bağlıdır. Semptomlar genellikle, kanama gibi akut gelişen anemilerde dokulara oksijen sunumunda azalma ve hipovolemi nedeniyledir. Büyük kan kayıpları ve akut hemoliz tablolarında, semptom ve bulgular daha ağırdır. Kronik gelişen anemilerde ise semptomların ortaya çıkışı, kompanse edilebilir mekanizmaların devreye girmesiyle hemoglobin konsantrasyonu 5 g/dl' nin altına ininceye kadar gecikebilir (Akman, 2001). Bazı gözlemsel yapılan çalışmalarda hematokrit değerindeki düşüklük ile laktat seviyesinde yükselme olduğu gösterilmiştir (Fink 2002; Dixon, 2003; Von Heymann, 2006; Huybregts, 2009; Garcia-Alvarez, 2014). Fakat randomize yapılan bir araştırmada hematokrit değeri %20 ile %25 olan hasta gruplarının karşılaştırılmalarında, intraoperative ve postoperatif dönemde laktat düzeyinde artma ile bir ilişkisi olmadığı bildirilmektedir (Dixon, 2003). Bu çalışmada sadece sağlıklı köpeklere göre anemik köpeklerde plazma laktat konsantrasyonlarının hafif ve orta şiddetli gruplar arasında önemli farklılıklar belirlenmezken şiddetli anemili köpeklerde, plazma laktat değeri sağlıklı köpeklere göre önemli (p<0,05) düzeyde yüksek bulundu. Köpeklerde aneminin şiddeti ile plazma laktat konsantrasyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olmasına rağmen bu çalışmada hafif ve

orta şiddetli anemili köpekler arasında önemli bir fark olmamasına rağmen şiddetli anemili köpeklerde laktat artışının görülmesi anemiye bağlı düşük oksijen taşıma kapasitesinin aneminin ciddiyeti ile orantılı olduğunu düşündürmektedir. Ancak çok şiddetli anemi grubu oluşturulmadığı için kritik düzeyin altında değerlerde aneminin plazma laktat düzeyleri üzerine etkisi tam anlamıyla değerlendirilememiştir.

Anemi ve hipokside kritik sistemik oksijen sunumu benzer olmaktadır. Her iki durumda da kan laktat seviyeleri kritik dokuya total oksijen sunumu (DO₂) değerine ulaşıldığı anda yükselmeye başlar. Anemili olgularda laktat artışı, hemoglobin düzeyine dolayısıyla oksijen taşınmasına yani hipoksemiye bağlanmıştır (Pala, 1996). İnsanlarda yapılan çalışmada demir eksikliği anemili ve kronik hastalık anemili olgularda hemoglobin ve hematokrit ile laktat değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Pala, 1996).

Anemi ve hiperlaktatemi arasındaki korelasyon, hastalığın kronikliğine büyük ölçüde bağlıdır (Holahan ve ark, 2010). Klinik olarak anlamlı hiperlaktatemi, hemorajiye ya da hemolize bağlı ikincil olarak akut anemik hale gelen hayvanlarda gelişebilir. Buna karşılık, kronik, şiddetli anemili hayvanlar referans aralığında plazma laktat konsantrasyonlarına sahip olabilir (Holahan ve ark, 2010). Bir çalışmada dilüsyonel anemili köpeklerde hiperlaktatemi hematokrit %15' in altına düşene kadar gelişmemiştir (Cain, 1965. PaO₂ değerlerinin laktat konsantrasyonları artmaya başlamadan önce 25–40 mmHg olması gerektiğinden, veteriner hekimlikte sadece hipoksemiden kaynaklanan hiperlaktatemi nadirdir (Cain, 1965; Cilley ve ark, 1991; Rosenstain ve ark, 2018). Farklı dokuların anemiye toleransı, dolayısıyla kritik hemoglobin değeri farklıdır. Çünkü dokuların oksijen gereksinimleri, oksijen kullanım oranları ve akut anemide gerçekleşen kanın redistribüsyonu nedeniyle kan akımları da değişmektedir (Van Woerkens, 1992; Fan, 1980). Lauscher ve ark. (2013) global oksijen sunum ve tüketiminin belirlenmesinin her dokunun anemi toleransını belirlemede yeterli olmadığını, global tüketimin sunum bağımlı hale ancak hemoglobin 2,7 g/dl' ye düştüğünde geldiği, oysa böbrek ve iskelet kas dokusunun hemoglobin 6-7 g/dl iken doku hipoksi bulgusu gösterdiğini bildirmektedir. Bu çalışmada aneminin tipine göre rejeneratif anemili köpeklerin plazma laktat konsantrasyonları, sağlıklı köpeklere göre önemli (p<0.05) düzeyde yüksek belirlenirken rejeneratif ve nonrejeneratif anemili gruplar arasında önemli düzeyde farklılık belirlenmedi. Bu durumun Du Pont Thibodeau ve ark, (2014) belirttiği gibi kritik hemoglobin konsantrasyonu ile doku oksijenasyonunun bozulmaya başladığı noktanın ve oksijen kullanım şartlarının dokuya ve kişiye göre değişmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Laktat ölçümü hakkında hala öğrenilecek çok şey olsa da, veteriner hekimlerin kritik hasta teşhis ve yönetiminde yardımcı olmak için hızlı sonuç sağlayan ucuz ve kolay yapılan bir testtir. Köpeklerde anemi birçok hastalığın seyri veya sonucunda ortaya çıkan, şiddetli olduğunda yaşamı tehdit eden bir semptomdur. Bu semptomun etkin ve rasyonel sağaltımı, anemiye neden olan hastalık veya durumun belirlenip ortadan kaldırılması ile mümkündür. Anemi varlığında eşlik eden doku hipoksisinin varlığı hastaların erken resüsitasyonu ve prognozu açısından hayati öneme sahiptir.

Bu çalışmada;

1. Anemili köpeklerde plazma laktat düzeyinin sağlıklı köpeklere göre önemli düzeyde yüksek olduğu,
2. Plazma laktat düzeyinde aneminin tip ve şiddetinin rolünün olabileceği ortaya kondu.

Bu verilerin gelecekte köpeklerde yapılacak daha geniş ve kapsamlı araştırmaların yürütülmesi için bir referans olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abramson CJ, Platt SR, Shelton GD.** Pyruvate dehydrogenase deficiency in a Sussex spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 2004, 45(3):162–5.
- Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J.** Lactate clearance and survival following injury. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 1993, Oct, 35(4):584–8.
- Adeva-Andany M, Lo´pez-Oje´n M, Funcasta-Caldero´n R, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, Rodríguez-Seijas J.** Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 2014, 17:76–100.
- Akman N.** Erişkinlerde anemiye genel yaklaşım. Soysal T. editör. Anemiler. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinliği 2001, 9-16.
- Allen SE, Holm JL.** Lactate: Physiology and clinical utility. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008, 18(2):123–32.
- Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, Vega D, Rackow EC.** Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Critical Care Medicine* 1989, 17(9):870–873.
- Altu N.** Hemopoetik sistem hastalıkları. Yarsan E. (Edt.) Kedi ve Köpek Hekimiği. Güneş Tıp Kitapevi, 2015, 447-448.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, DonninoMW.** Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clinic Proceedings* 2013, 88(10):1127–1140.
- Anderson DK, Prockop LD, Means ED, Hartley LE.** Cerebrospinal fluid lactate and electrolyte levels following experimental spinal cord injury. *Journal of Neurosurgery* 1976, 44(6):715–722.
- Assadi FK.** Therapy of acute bronchospasm complicated by lactic acidosis and hypokalemia. *Clinical Pediatrics* 1989, 28(6):258–260.

Aytuğ, N. Anemi. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları Klinik El Kitabı. 2011, 582-592.

Behal RH, Buxton DB, Robertson JG, Olson MS. Regulation of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex. *Annual Review of Nutrition* 1993, 13:497.

Bernard S. Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Annals of Emergency Medicine* 1991, 20(10):1135–1137.

Bonczynski JJ, Ludwig LL, Barton LJ, Loar A, Peterson ME. Comparison of peritoneal fluid and peripheral blood pH, bicarbonate, glucose and lactate concentration as a diagnostic tool for septic peritonitis in dogs and cats. *Veterinary Surgery* 2003, 32: 161-166.

Boysen SR, Bozzetti M, Rose L, Dunn M, Pang DS. Effects of prednisone on blood lactate concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009, 23(5):1123–1125.

Breitschwerdt EB, Kornegay JN, Wheeler SJ, Stevens JB, Baty CJ. Episodic weakness associated with exertional lactic acidosis and myopathy in Old English sheepdog littermates. *American Veterinary Medical Association* 1992, 201(5):731–736.

Brockus, CW, Andreasen CB. Erythrocytes. *Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW, Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology* (4 th ed.). Iowa State Press, A Blackwell Publishing Company 2003, 14- 17.

Burkitt JM, Haskins SC, Aldrich J, Jandrey KE, Rezende ML, Boyle JE. Effects of oral administration of a commercial activated charcoal suspension on serum osmolality and lactate concentration in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005,19(5):683–6.

Cain S.M. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 1977, 42(2), 228 234.

Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 1965, 209(3):604–610.

Cameron JM, Maj MC, Levandovskiy V, MacKay N, Shelton GD, Robinson BH. Identification of a canine model of pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2007, 90(1):15–23

Campbell CH. The severe lactic acidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi. *Lancet* 1984, 2(8400):446–9.

Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical Care Medicine* 2015, 43(3):567–73.

Catravas JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1981, 217(2):350–356.

Chervier C, Cadore J.L, Rodriquez-Pineiro M.I, Deputte BL, Chabanne L. Causes of anaemia other than acute blood loss and their clinical significance in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2012, 53(4), 223-227.

Choi SYC, Collins CC, Gout PW, Wang Y. Cancer-generated lactic acid: a regulatory, immunosuppressive metabolite? *The Journal of Pathology* 2013, 230(4):350–355.

Christopher MM, Broussard JD, Fallin CW, Drost NJ, Peterson ME. Increased serum D-lactate associated with diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 1995, 44(3):287–290.

Christopher MM, Eckfeldt JH, Eaton JW. Propylene glycol ingestion causes D-lactic acidosis. *Laboratory Investigation* 1990, 62(1):114–118.

Christopher MM, O’Neill S. Effect of specimen collection and storage on blood glucose and lactate concentrations in healthy, hyperthyroid and diabetic cats. *Veterinary Clinical Pathology* 2000, Jan;29(1):22–8.

Chrusch C, Bands C, Bose D, Li X, Jacobs H, Duke K, Bautista E, Eschun G, Light RB, Mink SN. Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, 161:517–526.

Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology* 2009, 15: 4627-37.

Cilley RE, Scharenberg AM, Bongiorno PF, Guire KE, Bartlett RH. Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output. *Journal of Surgical Research* 1991, 51(5):425–433.

Claus MA, Jandrey KE, Poppenga RH. Propylene glycol intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011, 21(6):679–683.

Cowgill ES, Neel JA, Grindem CB. Clinical application of reticulocyte counts in dogs and cats. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice* 2003, 33: 1223-1244.

Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care* 2012, 27(2):132– 137.

D'Alessandro, A., Moore, H. B., Moore, E. E., Wither, M. J., Nemkov, T., Morton, A. P., ... Banerjee, A. Plasma First Resuscitation Reduces Lactate Acidosis, Enhances Redox Homeostasis, Amino Acid and Purine Catabolism in a Rat Model of Profound Hemorrhagic Shock. *Shock* 2016, 46(2), 173–182.

De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002, 166(1):98–104.

De Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *The Netherlands Journal of Medicine* 2011, 69(3):120–123.

De Papp E, Drobotz KJ, Hughes D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999, 215(1):49–52.

De Vrese M, Koppenhoefer B, Barth CA. D-lactic acid metabolism after an oral load of DL-lactate. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1990, 9(1):23–28.

Dede G, Şahan L, Dede B, Demirbilek S. Kan Laktat Seviyesi Yoğun Bakım Hastalarında Mortaliteyi Tahmin Etmede Ne Kadar Etkilidir? *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006, 14 (1), 12-28.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, ... Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2008, 36(1), 296–327.

Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *Digestive Surgery* 2012, 29(3):226–235.

Di Mauro FM, & Schoeffler GL. Point of Care Measurement of Lactate. *Topics in Companion Animal Medicine* 2016, 31(1), 35–43.

Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. Plasminogen activatorinhibitor activity is associated with raised lactate levels after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 2003, 31: 1053–1059.

Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology* 2019, Mar 05;846:23-29.

Du Pont-Thibodeau G, Harrington K, Lacroix J. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. *Ann Intensive Care* 2014, 2;4:16.

Dugas AF, Mackenhauer J, Saliccioli JD, Cocchi MN, Gautam S, Donnino MW. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *Journal of Critical Care* 2012, 27(4): 344–50.

Dugdale A. Veterinary Anaesthesia. *Wiley Blackwell* 2010, 232-243.

Durocher LL, Hinchcliff KW, DiBartola SP, Johnson SE. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *American Veterinary Medical Association* 2008, 232(9):1310–20.

Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Journal of Critical Care* 2006, 10(4):221.

Evans GO. Plasma lactate measurements in healthy beagle dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1987, Jan;48(1):131–2.

Ewaschuk J, Naylor J, Zello G. D- lactate in human and ruminant metabolism. *Journal of Nutrition* 2005, 135: 1619-25.

Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine* 2005, 20: 255-271.

Fan FC, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *American Journal of Physiology* 1980, 238:H545-52.

Ferguson B, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *European Journal of Applied Physiology* 2018, 118:691–728.

Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Critical Care* 2002, 6:491–499.

Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Safety* 2008, 31(4):293–303.

Fontana JL, Welborn I, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bünger R. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesthesia & Analgesia* 1995, 80(2):219-225.

Forbath N, Hall JD, Hetenyi G. The effect of methyl-prednisolone on the turnover of lactate and the conversion of lactate to glucose in dogs. *Hormone and Metabolic Research Impact* 1969, 1(4):178–182.

Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. *Critical Reviews in Toxicology* 2013, 43(4):363–390.

Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine* 2007, 86(4):225–32.

Furman E, Leidinger E, Hooijberg EH, Bauer N, Beddies G, Moritz A. A retrospective study of 1,098 blood samples with anemia from adult cats: frequency, classification, and association with serum creatinine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014, 28(5): 1391-1397.

Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Annals of Emergency Medicine* 1997, Apr; 29(4) : 479–83.

Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014, 18:503.

Garrat KN, Morgan JP. *Cardiology Fundamentals and Practice* 1991, Vol 2 Chapter 33, pp: 1150-58.

Gerlinger M, Santos CR, Dene BS, Martinez P, Endesfelder D, Burrell RA, Vetter M, Jiang M, Saunders RE, Kelly G, Dykema K, Rioux-Leclercq N, Stamp G, Patard JJ, Larkin J, Howell M, Swanton C. Genome-wide RNA interference analysis of renal carcinoma survival regulators identifies MCT4 as a Warburg effect metabolic target. *The Journal of Pathology* 2012, 227(2):146–156.

Gillespie İ, Rosenstein PG & Hughes D. Update: Clinical Use of Plasma Lactate. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2017, 47(2), 325–342.

Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology* 2004, 558(1), 5–30.

Green TI, Tonozi CC, Kirby R, Rudloff E. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011;Feb;21(1):36–44.

Gülşan S. Koroner Arter Baypas Greftleme Cerrahisinde Laktat Düzeyleri ile Komplikasyonlar Arasındaki İlişki. Retrospektif Çalışma. Uzmanlık Tezi. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 2017.

Gültekin M. Anemili Köpeklerde Oksidatif Stres ve Donörlere Vitamin E + Selenyum Uygulamasının Saklanan Tam Kanın Kalitesi Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri*, Aydın 2015, 156.

Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family—role and regulation. *IUBMB Life* 2012, 64(2):109–119.

Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012, 186(11):1095–1101.

Hancu N, Netea MG, Baciu I. High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells. *Romanian Journal of Physiology* 1998, 35:325-30.

Harvey WJ. Erythrocyte biochemistry. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. (Ed's). *Schalm's Veterinary Hematology*, 6. Baskı. Iowa. Blackwell Publishing; 2010. p. 131-135.

Hasegawa H, Fukushima T, Lee JA, Tsukamoto K, Moriya K, Ono Y, Imai K. Determination of serum D-lactic and L-lactic acids in normal subjects and diabetic patients by column-switching HPLC with pre-column fluorescence derivatization. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2003, 377(5):886–91.

Hodges J, Christopher MM. Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2011, 1; 238(11): 1452-1458.

Holahan ML, Brown AJ, Drobatz KJ. The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003-2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2010;20(4):413–20.

Hood VL. Lactic acidosis. In: Acid-Base Disorders and Their Treatment. Ed. Gennari FJ, Adroque HJ, Galla JH, Madias NE, 1st ed. Boca Raton, Taylor & Francis Group 2005.

Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40(2):320–330.

Hughes D, Rozanski ER, Shofer FS, Laster LL, Drobatz KJ. Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999, 60(4):521–4.

Hughes D. Lactate measurement: diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. In Kirk R, Bonagura JD, ed. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders Company 2000, 112-116.

Huybregts RA, de Vroege R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia* 2009, 109:331–339.

Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Journal of Critical Care* 2005, 9(Suppl 4): 13–19

Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Current Opinion in Critical Care* 2014, 20(3):301–308

Issekutz B Jr, Allen M. Effect of catecholamines and methylprednisolone on carbohydrate metabolism of dogs. *Metabolism*, 1972, 21(1):48–59.

Iuchi Y. Anemia Caused by Oxidative Stress. Anemia. *Intech*; 2012, 49-62.

Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Moller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2013, 73(4):293–299.

Jiang YZ, Hutchinson KA, Bartelloni P, Manthous CA. Thyroid storm presenting as multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2000, 118(3):877–879.

Jubb KV, Saunders LZ, Coates HV. Thiamine deficiency encephalopathy in cats. *Journal of Comparative Pathology* 1956, 66:217–227.

Kanji HD, Mithani S, Boucher P. Coma, metabolic acidosis, and methemoglobinemia in a patient with acetaminophen toxicity. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 2013, 20(3): e207–e211.

Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M. Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları: laktik asidoz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri* 1998, 9:(1-4) 718-719.

Kraiza SE. Anemia. *The Merck Manual*. 2011, 8- 15, 384.

Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *The New England Journal of Medicine* 2014, Dec 11;371(24):2309–19.

Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Annals of Internal Medicine* 1980, 92(2 Pt 1):227–237.

Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *The American Journal of Medicine* 1987, 83(1):77– 82.

Kruse JA. Plasma lactate: diagnostic and prognostic value. *Réanimation Urgences* 1996, 5:181-185.

Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 1999, 58(Suppl 1):55–60.

Lang F, Lang KS, Lang PA, Huber SM, Wieder T. Osmotic shock induced suicidal death of erythrocytes. *Acta Physiologica* 2006, 187(1-2), 191–198.

Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *European Journal of Surgery* 1994, 160(6– 7):381–384.

Latner A, Cantarow A, Trumper M. *Clinical Biochemistry* 1969, 555.

Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, Zimmerman R, Rosenberger P, Zacharowski K, Meier J. Determination of organ-specific anemia tolerance. *Critical Care Medicine* 2013, 41:1037-45.

Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport – 2. Tissue hypoxia. *The BMJ* 1998, Nov 14, 317: 1370– 1373.

Leatherdale BA, Chase RA, Rogers J, Alberti KG, Davies P, Record CO. Forearm glucose uptake in cirrhosis and its relationship to glucose tolerance. *Clinical Science* 1980, 59(3):191–198.

Lestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: Structure, function and regulation *Biochemical Journal* 1999, 343:281–299.

Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcen A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Medicine* 1997, 23(3):282–7.

Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta 2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008, 30(4):417–21.

Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Current Opinion in Critical Care* 2006, 12(4):315–21.

Liamis G, Milionis DHJ, Elisaf M. Pharmacologically-induced metabolic acidosis. *Drug Safety* 2010, 33(5):371–391.

Loew FM, Martin CL, Dunlop RH. Naturally-occurring and experimental thiamin deficiency in cats receiving commercial cat food. *Canadian Veterinary Journal* 1970, 11(6):109–113.

Loh NW, Nair P. Propofol infusion syndrome. Continuing education in anaesthesia. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2013, 13(6):200–202.

Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Closing the anion gap: contribution of d-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clinica Chimica Acta* 2011, 412:286–2891.

Luchette FA, Robinson BR, Friend LA, McCarter F, Frame SB, James JH. Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 1999, 46(5):873–80

Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001, 12 (Suppl 17): 15–19.

Mackenzie G, Barnhart M, Kennedy S, DeHoff W, Schertel E. A retrospective study of factors influencing survival following surgery for gastric dilationvolvulus syndrome in 306 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2010, 46:97–102.

Mann NS, Russman HB, Mann SK, Tsai MF. Lactulose and severe lactic acidosis. *Annals of Internal Medicine* 1985, 103(4):637–637.

Margaria R, Edwards HT. The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *American Journal of Physiology* 1933, 106(3):689–715.

Marik P, Bellomo R. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: A flawed paradigm. *Critical Care* 2013, 1:1–7.

Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, Salomao R. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock* 2003, 20(3):208–12.

Mathews KA. Monitoring fluid therapy and complications of fluid therapy. *Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders in Small Animal Practice* 2012, 386–404.

Mazzeo RS, Marshall P. Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *Journal of Applied Physiology* 1989, 67(4):1319–22.

McCarter FD, Evans JA, Luchette FA. Concurrent reduction of glycogenolysis, glycolysis, and NA(1)/K(1) pump activity after hemorrhagic shock. *Journal of Current Surgery* 2000, 57(6):639.

McCarter FD, James JH, Luchette FA, Wang L, Friend LA, King JK, Evans JM, George MA, Fischer JE. Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na(1), K(1)-ATPase activity during hemorrhage. *Journal of Surgical Research* 2001, 99(2):235–44.

McMichael MA, Lees GE, Hennessey J. Serial plasma lactate concentrations in 68 puppies aged 4 to 80 days. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2005; 15(1):17–21.

Meakins J, Long CNH. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. *Journal of Clinical Investigation* 1927, Jun; 4(2): 273–293.

Meert KL, Clark J, Sarnaik AP. Metabolic acidosis as an underlying mechanism of respiratory distress in children with severe acute asthma. *Pediatric Critical Care Medicine* 2007, 8(6):519–523.

Meert KL, McCaulley L, Sarnaik AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute severe asthma. *Pediatric Critical Care Medicine* 2012, 13(1):28–31.

Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004, 100:1337.

Meier J, Müller MM, Lauscher P. Perioperative red blood cell transfusion: Harmful or beneficial to the patient? *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2012, 39:98-103.

Meng QH, Adeli K, Zello GA, Porter WH, Krahn J. Elevated lactate in ethylene glycol poisoning: true or false? *Clinica Chimica Acta* 2010, 411(7– 8):601–604.

Middleton P, Kelly AM, Brown J. & Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emergency Medicine Journal* 2006, 23(8), 622–624.

Mills J. Anaemia. *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine* 2012, 31-44.

Mizock BA. The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia: a tale of two lactates. *Critical Care Medicine* 2001, 29(2):447–449.

Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology* 2014, 5.

Monti M, Hedner P, Ikomi-Kumm J. Erythrocyte metabolism in hyperthyroidism. *Acta Endocrinologica* 1987, 115(1):87–90.

Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Human & Experimental Toxicology* 2011, 30(8):836–843.

Moore RM, Muir WW, Bertone AL, Beard WL. Characterization of the hemodynamic and metabolic alterations in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. *American Journal of Veterinary Research* 1994, 55(10):1444–1453.

Morin MJ, Unno N, Hodin RA. Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Critical Care Medicine* 1998, 26(7):1258–64.

Murphy ND, Kodakat SK, Wendon JA, Jooste CA, Muiesan P, Rela M, Heaton ND. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Critical Care Medicine* 2001, 29(11):2111–2118.

Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, Cutler RG, Mattson MP and Rifkind JM. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free Radical Research* 2008, 42, 824–829.

Nalbant S, Karan A. İç hastalıkları uzmanının anemiye yaklaşım rehberi. *İç Hastalıkları Dergisi* 2010, 17: 7-15.

Nel M, Lobetti RG, Keller N, Thompson PN. Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004,18(4):471–6.

Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Critical Care Clinic*, 2011, Apr;27(2):299-326.

Olby NJ, Chan KK, Targett MP, Houlton JE. Suspected mitochondrial myopathy in a Jack Russell terrier. *Journal of Small Animal Practice* 1997, 38(5):213– 216.

Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, Dieleman JM, Hoekstra M, Dijk D, Maaten JM. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2015, 19:41.

Paciello O, Maiolino P, Fatone G, Papparella S. Mitochondrial myopathy in a german shepherd dog. *Veterinary Pathology* 2003, 40(5):507–511.

Packer RA, Moore GE, Chang C-Y, Zello GA, Abeysekara S, Naylor JM, Steiner JM, Suchodolski JS, O'Brien DP. Serum D-lactate concentrations in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012, 26(4):905–910.

Pala Ö, Ünal B, Selçuk N, Güllü D, Ataoğlu E, Ezelsoy A. Anemili hastalarda kan laktat düzeyi. *Haseki Tıp Bülteni* 1996, 34(4); 297-301.

Paltrinieri S, Preatoni M, Rossi S. Microcytosis does not predict serum iron concentrations in anaemic dogs. *The Veterinary Journal* 2010, 185, 341-343.

Pang DS, Boysen S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2007, 43(5):270–9.

Parks SK, Chiche J, Pouysse'gu J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2013, 13(9):611–623.

Phypers B, Pierce TJM. Lactate physiology in health and disease. Continuing Education in Anaesthesia, *Critical Care & Pain* 2006, 6: 128-132.

Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine* 2003, 29(7):1052–61.

Pieschl RL, Toll PW, Leith DE, Peterson LJ, Fedde MR. Acid-base changes in the running greyhound: contributing variables. *Journal of Applied Physiology* 1992, 73(6):2297–2304.

Podolin DA, Munger PA, Mazzeo RS. Plasma catecholamine and lactate response during graded exercise with varied glycogen conditions. *Journal of Applied Physiology* (1985) 1991, 71(4):1427–33.

Pritte J. Optimal endpoints of resuscitation and early goal directed therapy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2006, 16(4):329–339.

Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*, 2011, 82(10):1289–1293.

Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2002, 16(2):123–32.

Ray JC, Hemphill RR. Anemia. In: Judith E. Tintinalli, Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, copyright by McGraw-Hill Education. 2016, 231(18):1483- 1486

Read DH, Jolly RD, Alley MR. Polioencephalomalacia of dogs with thiamine deficiency. *Veterinary Pathology* 1977, 14(2):103–112.

Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988, 37(8):1020–1024.

Redavid LA, Sharp CR, Mitchell MA, Beckel NF. Plasma lactate measurements in healthy cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2012, 22(5):580–7.

Reynolds HN, Teiken P, Regan ME, Habashi NM, Cottingham C, McCunn M, Scalea TM. Hyperlactatemia, increased osmolar gap, and renal dysfunction during continuous lorazepam infusion. *Critical Care Medicine* 2000, 28(5):1631–1634.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2001, 345(19):1368–77.

Rizzi TE, Meinkoth JH, Clinkenbeard KD. Normal hematology of the dog. *Schalm's Veterinary Hematology*, (5 th ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000, 801.

Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology* 2004, 287:R502.

Rolland N. Pittman. Regulation of tissue oxygenation. *Morgan & Claypool Life Sciences* 2011.

Rosenstein PG, Tennent-Brown BS, Hughes D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2018, 28(2), 106–121.

Roth DA, Brooks GA. Lactate transport is mediated by a membrane-bound carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1990, 279:377–385.

Rovira S, Muñoz A, Benito M. Fluid and electrolyte shifts during and after agility competitions in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* 2007, 69(1):31–35.

Sako T, Urabe S, Kusaba A, Kimura N, Yoshimura I, Tazaki H, Imai S, Ono K, Arai T. Comparison of plasma metabolite concentrations and lactate dehydrogenase activity in dogs, cats, horses, cattle and sheep. *Veterinary Research Communications* 2007, 31(4):413–7.

Sargın G, Yavaşoğlu İ, Kadıkoylu G, Bolaman Z. Lactic Acidosis: A Short Review of Cases. *Yoğun Bakım Dergisi* 2011, 3:63-66.

Schaer, M. Kedi ve köpeklerin klinik hekimliği. *İstanbul: Nobel Tıp* 2006.

Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012, 148(3):399–408.

Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 71(1):20–28.

Sharkey LC, Wellman ML. Use of lactate in small animal clinical practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2013, Nov;43(6):1287–97, vi.

Siegenthaler W. Diagnosis in internal medicine from symptom to diagnosis, thieme. *Differential Diagnosis in Internal Medicine* 2005.

Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 2001, 92(9):2237–2246.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JM, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent JL, Angus D. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315(8):801–10.

Singh M, Thompson M, Sullivan N. Thiamine deficiency in dogs due to the feeding of sulphite preserved meat. *Australian Veterinary Journal* 2005, 83(7):412–417.

Sodikoff CH. *Laboratory Profiles of Small Animal Diseases* 2001.

Steinberg JD. ve Olver CS. Hematologic and biochemical abnormalities indicating iron deficiency are associated with decreased reticulocyte hemoglobin content (CHr) and reticulocyte volume (rMCV) in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 2005, 34, 23–27.

Studdert VP, Labuc RH. Thiamin deficiency in cats and dogs associated with feeding meat preserved with sulphur dioxide. *Australian Veterinary Journal* 1991, 68(2):54–57.

Tangın Y. Anemiler. Semptomdan Teşhise, Aliksanyan V, editör. 2. Cilt. 10. Baskı. İstanbul: Filiz Kitabevi; 2000, 1639-1671.

Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacology & Therapeutics* 1988, 38: 169.

Thrall MA. Classification of and diagnostic approach to anemia. Thrall MA, Weiser G., Allison R, Campbell TW. (Eds). *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*, 2. Baskı. Wiley-Blackwell, ABD; 2012, 75-113.

Topsakal R. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ders Notları, Kayseri, 2003, 1-11

Totaro R, Raper RF. Epinephrine induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 1997, 25:1693-9.

Touret M, Boysen SR, Nadeau ME. Retrospective evaluation of potential causes associated with clinically relevant hyperlactatemia in dogs with lymphoma. *Canadian Veterinary Journal* 2012, 53(5):511–7.

Turgut K. ve Ok M. Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi, Bahçivanlar Basım Sanayi 2001.

Tvedten H. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. Weiss DJ, Wardrop KJ. (Eds). Schalm's Veterinary Hematology, 6. Baskı. Iowa, Blackwell Publishing, ABD; 2010, 152-161.

Tynan B, Kerl ME, Jackson ML, Mann FA. Plasma lactate concentrations and comparison of two point-of-care lactate analyzers to a laboratory analyzer in a population of healthy cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2015, 25(4):521–527.

Uribarri J, Oh M, Carroll H. D-lactic acidosis. *Medicine* 1998, 77: 73-82.

Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Critical Care Medicine* 2002, 30(5 Suppl): 229–234.

Van Woerkens EC, Trouwborst A, Duncker DJ, Koning MM, Boomsma F, Verdouw PD. Catecholamins and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Journal of Applied Physiology* 1992,72:760-9.

Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, Smet J, De Lattre E, De Paepe B, Dacremont G, Wuyts B, Vanheel B, De Paepe P, Jorens PG, Van Regenmortel N, Van Coster R. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q. *Anesthesiology* 2015, 122(2):343–352.

Verelst S, Vermeersch P, Desmet K. Ethylene glycol poisoning presenting with a falsely elevated lactate level. *Clinical Toxicology* 2009, 47(3):236–238.

Verma I, Kaur S, Goyal S, Goyal S, Multani JS, Narang APS. Diagnostic value of lactate levels in acute abdomen disorders. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2014, 29(3):382–385.

Vernon C, LeTourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Critical Care Clinics* 2010, 26(2):255–283.

Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *The New England Journal of Medicine* 2013, 369(18): 1726–1734.

Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical Care Medicine* 1983, Jun;11(6):449–51.

Von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Krämer M, Grosse J, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz WF, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome a randomized controlled study. *Critical Care* 2006, 10: 58.

Vuckovic SA, Allegretti PJ. Anemia. In: Schaider JJ, Roger MD, Barkin M, MD, MPH, Hayden SR, MD, Wolfe RE, MD, Barkin AZ, MD, MPH, Shayne P, MD, Rosen P, MD, Rosen & Barkin's, 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition, Philadelphia 2015, 64-65.

WEB_1. (2015). Slideplayer web site. <https://slideplayer.com/slide/4088257/> (18.04.2019).

WEB_2. (2018). Petful web site. <https://www.petful.com/pet-health/pale-gums-in-dogs/> (18.04.2019).

Weinberg F, Chandel NS. Mitochondrial metabolism and cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009, 1177(1):66–73.

White L, Erikson W, Stewens M. Chemistry For the Clinical Laboratory, 4 the ed mosby, st Louis 1976, 63.

Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective. Observational pilot study. *Chest* 2005, 128(3):1674–1681.

Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation* 1979, 9(5):397–404.

Young BC, Prittie JE, Fox P, Barton LJ. Decreased central venous oxygen saturation despite normalization of heart rate and blood pressure post shock resuscitation in sick dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2014, 24(2):154–61.

Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Academic Emergency Medicine* 1996, 3(7): 730–734.

Yudkin J, Cohen RD. The contribution of the kidney to the removal of a lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clinical Science* 1975, 48(2):121–131.

Zander R. The oxygen status of arterial human blood. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1990, 203: 187-196.

Zar T, Graeber C, Perazella MA. Reviews: recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Seminars in Dialysis*; 2007, 20(3):217–219.

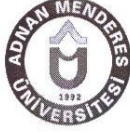
Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine* 2005, 1281-1354.

Zosel A, Egelhoff E, Heard K. Severe lactic acidosis after an iatrogenic propylene glycol overdose. *Pharmacotherapy* 2010, 30(2):219–223.

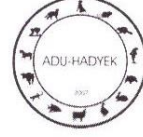
Zu XL, Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004, 313(3):459–465.

EKLER

Ek 1



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 22.Ağustos. 2017

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2017/080
Proje Başlığı : Anemili Köpeklerde Plazma Laktat Konsantrasyonunun İncelenmesi.
Proje Yürütücüsü : Bülent ULUTAŞ
Proje Ekibi : Gizem BATTAL


Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:


İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.


Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır


Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan



Prof. Dr. Furhan DOST
Başkan Yardımcısı

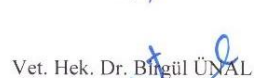

Prof. Dr. İşıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

(Yıllık İzinli)
Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye


Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye


Vet. Hek. Dr. Bingül ÜNAL
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BATTAL GİZEM
Uyruk : T.C
Doğum yeri ve tarihi : ISPARTA / 18.08.1991
Telefon : 5418854029
E-mail : gbattalvet@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları (Veteriner)	Devam Ediyor
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	14.06.2016

İŞ DENEYİMİ

Derece	Yer/Kurum	Ünvan
2016-	ÖZEL THERAPY HAYVAN HASTANESİ	Veteriner Hekim