

Kedi ve Köpeklerde Karaciğer Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Laboratory Findings in Diagnosis of Liver Diseases in Cats and Dogs

Kürşad TURGUT^a, Mehmet Ege İNCE^a

^aYakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Lefkoşa, KIBRIS

ÖZET Karaciğer; anatomik ve fonksiyonel olarak gastrointestinal kanal ve dolaşım sistemi arasında yer alan, sindirim sisteminin önemli bir organıdır. Karaciğer, safra yolları veya portal ven hastalıklarının kesin tanısı genellikle çok-adımlı bir yaklaşım gerektirir. Bu hastalarda ortaya çıkabilecek klinik semptomlar genellikle spesifik değildir. Karaciğer hastalığı için spesifik klinik semptomların olmaması nedeni ile, karaciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda klinik bulguların yorumlanmasına yardımcı olabilecek bazı faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Karaciğer testleri hepatik problemlerin teşhisi, kontrolü ve prognozu için gerekli bilgileri sağlamak amacıyla uygulanmalıdır. Laboratuvar; bulgular ilgili patolojik gelişimin çeşidini belirlemede, takip edilmesi gereken tedavi şeklinin tespitinde ve prognozda yardımcı olur. Karaciğer fonksiyonundaki bozukluklar, karaciğerden ziyade diğer organ sistemlerinin fonksiyonunu etkileyebilir. Karaciğer ayrıca sıklıkla ikincil olarak diğer organ sistemlerinin hastalıklarına da (ikincil karaciğer hastalığı) katılır; böylece aynı belirtiler, anormal laboratuvar ve morfolojik bulgular primer karaciğer hastalığında olduğu gibi ortaya çıkabilir. Hücresel, biliyer ve vasküler karmaşıklık nedeni ile, karaciğer fonksiyonunu değerlendiren birçok test geliştirilmiştir. Bu testler ve incelemeler hepatosit fonksiyonu ve membran bütünlüğü, portal dolaşım, hepatobiliyer fonksiyon ve enterohepatik dolaşımı değerlendirmeyi amaçlar. Hepatik bileşenlerin yakın anatomik ve iç içe geçmiş fonksiyonel ilişkileri nedeni ile, çeşitli karaciğer patolojileri, portal dolaşım ve ekstrahepatik hastalık bulguları örtüşmektedir. Kesin tanı genellikle sadece laboratuvar bulgularını değil, aynı zamanda histolojik değişikliklerle birlikte alınan görüntüleme (radyoloji, ultrasonografi ve sintigrafi) verilerini kapsayan bilgileri de içerir.

ABSTRACT The liver is a vital body organ located between circulatory and digestive systems as anatomically and functionally. A definitive diagnosis of a disease of the liver, biliary tract, or portal vein usually requires a multi-step approach. The clinical symptoms, which may occur in patients with these diseases, are often non-specific. Because of the lack of specific clinical signs for liver disease, a few factors need to be considered that may help with the interpretation of clinical findings in patients with suspected liver disease. Disturbances in liver function may affect the function of other organ systems, which may point to a disease process of that organ rather than to the liver. The liver is also often secondarily involved in diseases of other organ systems (secondary liver disease), so that the same symptoms, abnormal laboratory and morphologic findings can occur as with primary liver disease. Multiple tests have been developed to assess liver function because of this cellular, biliary, and vascular complexity. These tests and examinations aim to evaluate hepatocyte function and membrane integrity, the portal circulation, hepatobiliary function, and the enterohepatic circulation. Due to the intimate anatomic and intertwining functional relationships of hepatic components, there is frequent overlap of findings with varied pathology of the liver, the portal circulation and extrahepatic diseases. The final diagnosis often involves integration of information based not only on laboratory findings but also those of diagnostic imaging (radiology, ultrasonography, and scintigraphy) taken together with histological changes.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer; kedi; köpek;
klinik laboratuvar teknikleri

Keywords: Liver; cats; dogs;
clinical laboratory techniques

Karaciğer çok değişik fonksiyonlara sahip kompleks bir organdır. Karaciğer hastalıkları enfeksiyöz, genetik, otoimmün ve bazı metabolik hastalıkları içeren çok sayıda nedene bağlı gelişirken;

parankimal, hepatobiliyer ve vasküler bozukluklar olarak üç grup altında toplanır.¹

Karaciğer hastalıklarının laboratuvar teşhisinde en büyük zorluk, primer hepatik hastalıkların (Köpek:

Correspondence: Kürşad TURGUT

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Lefkoşa, KKTC/TRNC

E-mail: kursad.turgut@neu.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 13 Nov 2019

Received in revised form: 10 Dec 2019

Accepted: 23 Dec 2019

Available online: 09 Jan 2020

2146-8850 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kronik hepatit/hepatik siroz, kolesistit/safra kesesi mukoseli, Kedi: hepatik lipidozis, kolangitis/kolangiohepatitis sendromu, Kedi/Köpek: akut hepatit/toksik hepatit, portosistemik şant/hepatik ensefalopati, hepatik tümörler) ve sekonder hepatik hastalıkların (karaciğerin ekstrahepatik hastalıklara reaksiyonu) (septisemi/toksemi+hipoksi/hipotansiyon, sağ kalp yetersizliği, diabetes mellitus, pankreatit, hipertiroidizm, hiperadrenokortisizm), hem hepatik testlerde değişikliklere hem de histomorfolojik anormalliklere neden olabilmesidir.²

Karaciğer hastalıklarında çok sayıda klinik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bunların hiçbiri karaciğer spesifik değildir.

KARACİĞER TESTLERİ NELER VE HEPSİ GEREKLİ Mİ?

Hepatosit fonksiyonu ve membran bütünlüğünü, portal sirkülasyonunu, hepatobiliyer fonksiyonu ve enterohepatik dolaşımı değerlendirmek için çoklu testler geliştirilmiştir.³

Karaciğer testleri; hepatik problemlerin teşhisi, kontrolü ve prognozu için gerekli bilgileri sağlamak amacıyla uygulanmalıdır. Hepatik problemde şüphe edildiğinde karaciğer, biyokimyasal ve morfolojik olarak değerlendirilir. Başlangıçta, en az bir fonksiyon testi ve buna ilaveten hepatik enzimlerin ölçümü yapılmalıdır.¹

Hepatik testler; (1) hepatoselüler testler (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz), (2) kolestaz testleri (alkalen fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz), (3) biliyer ekskresyon testleri (TB, DB, İB, bilirubinüri), (4) fonksiyon testleri (SBA, amonyak, albumin, koagülasyon faktörleri) olarak klasifiye edilebilir.¹

SERUM HEPATİK ENZİM TESTLERİ

Serum hepatik enzim testleri; hepatoselüler hasarı/rejenerasyonu belirleyen hepatoselüler testler (ALT, AST) ve safra retensiyonu veya ilaç stimülasyonuna bağlı artan enzim üretimini gösteren kolestaz testleri (ALP, GGT) olarak gruplandırılır.⁴

HEPATOSELÜLER TESTLER (ALT, AST)

ALT ağırlıklı olarak hepatosit sitozol içerisinde bulunur ve köpeklerde 45-60 saatlik bir yarı ömrü

vardır. ALT'nin serum yarı ömrünün genellikle kedilerde köpeklerden daha kısa olduğuna inanılmaktadır.³ AST, hepatosit sitosol ve mitokondri içinde ve ayrıca iskelet kası içinde bulunur. Köpekteki yarı ömür yaklaşık 12 saattir. ALT aktivitesi kas yaralanması ile artabilir; ancak kreatin kinaz [creatine kinase (CK)] aktivitesinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi, serum kaynaklı aktivitenin yükselmesine yardımcı olabilir.⁵ ALT aktivitesinin CK aktivitesinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi, serum ALT aktivitesini yükselterek kastaki kaynağından ayrılmasına yardımcı olarak hepatik hastalıklar için en yüksek duyarlılığı (%80'den fazla) gösterir.⁵ Ancak; karaciğer tıkanıklığı, neoplazi ve portosistemik vasküler anomalilerde daha az spesifikliğe (%60'ın altında) sahiptir. ALT karaciğerde metabolize olduğundan, serum yarı ömrü köpeklerde karaciğer hastalığı olan hastalarda daha uzun olabilir. ALT'nin belirgin şekilde artması, köpeklerde gözlenen kronik hepatitlerde karakteristik bulgudur.^{2,3}

Glukokortikoidler ALT'nin hepatik üretimini tetikleyebilir ve ALT'nin hepatoselüler sızıntısına neden olan patolojik değişikliklere (steroid hepatopati) neden olabilir.⁴ Özellikle fenobarbital, primidon, fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvulsanlar sıklıkla ALT'de artışlara neden olur.⁴

KOLESTAZ TESTLERİ (ALP, GGT)

ALP, hepatositlerin hücre zarlarında ve özellikle de biliyer epitelde bulunur ve artışlar en sık kolestaz ile ilişkilidir. Köpeklerdeki yarı ömrü 60 saattir. ALP enzim aktivitesinde yükselme kolestaz, steroid kullanımı, kemik gelişimi veya hastalığı ve pek çok ilaç kullanımına bağlı olabilmektedir.²

ALP'nin serumda yükselme aktivitesi hasta köpeklerde tespit edilen en yaygın sorunlardan biridir. ALP aktivite ölçümü hepatobiliyer hastalık için yüksek bir duyarlılığa (%80) sahiptir, ancak özgüllüğü düşüktür (%50). Serum GGT aktivitesinde eş zamanlı bir artış ile yüksek ALP aktivitesi not edilirse, karaciğer hastalığına özgüllük %90'a kadar artar.³ Kemikteki ALP, osteoblastik aktivitenin artmasıyla artacaktır (büyüme, kırık onarımı, neoplazi).⁶ Bu yükselmeler genellikle minimaldir ve nadiren normal değerinin 2-3 katından fazladır.²

Kedilerde ALP'nin yarı ömrü kısadır ve total karaciğer miktarı köpeklerin %50'sinden daha azdır. Kedilerde kortikosteroid kullanımına bağlı ALP izoenzimi yoktur. Bu nedenle, kedilerde ALP aktivitesinde her yükselme önemlidir. Bu durumda diğer testlerin uygulanması endikedir. Klinik olarak kedilerde ALP'de en fazla artış, özellikle hepatik lipidozis ve kolangiohepatitisle birlikte olan intra ya da ekstrahepatik kolestaz veya ana safra kanal obstrüksiyonunda gözlenir.² ALP, kedilerde köpeklere göre daha az duyarlı bir kolestaz belirteçidir, sadece %48 duyarlılık bildirilmiştir.¹

Glukokortikoidler, köpeklerde ALP'nin eşsiz bir karaciğer izoenziminin üretilmesini sağlar. Glukokortikoidin kesilmesinden sonra yükselmeler uzun sürebilir.⁴ Özellikle fenobarbital, primidon, fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülsanlar ALP'de sıklıkla artışa neden olur. İlaç uygulamalarına bağlı ALP aktivitesindeki artışla birlikte hiperbilirubinemi gözlenmez.⁴

GGT, ayrıca bir kolestaz belirteci olarak kabul edilen membranla ilişkili bir enzimdir.⁴ GGT serum ölçümü, karaciğer hastalığını tespit etmek için ALP serum aktivitesinden daha düşük bir duyarlılığa, ancak özgünlüğe (%87) sahiptir. GGT aktivitesinde şiddetli yükselmeler, safra kanalı tıkanıklığı ve kolesistit gibi biliyer epitel hastalıklarda önemlidir.⁵ Orta dereceli yükselmeler, primer hepatik neoplazi (hepatoselüler ve biliyer karsinom) ve kortikosteroid indüksiyonunu gösterir.^{5,7} Düşük yükselmelerde hepatik nekroz ve antikonvülsan uygulamalar da bildirilmiştir.^{5,8}

Köpek ve kedilerde hepatobilyer hastalıkların değerlendirilmesinde ALT ve ALP en yararlı testlerdir. Karaciğer hastalıklarının laboratuvar teşhisini yüksek ALT ve ALP enzim aktivitelerinden hareketle yorumlamak akılcıdır.⁴

Serum hepatobilyer enzim aktivite ölçümleri karaciğer hasarı için yararlı tarama testleridir. Hassasiyetleri yüksektir (testin hepatobilyer hastalığı olan hayvanları tespit etme kabiliyetinin bir ölçüsü), karaciğer hastalığı olan birkaç hasta tespit edilememiştir (yanlış negatif sonuç oranı düşük). Bununla birlikte, daha düşük bir spesifliğe sahiptir (bir testin hepatobilyer hastalığı olmayan bireyleri

ayırma yeteneğinin bir ölçüsü), bu nedenle karaciğer hastalığı olmayan bazı hayvanlarda yükselmeler olacaktır (yanlış pozitif sonuçlar). Bu nedenle, serum hepatobilyer enzim aktivitesinde bir yükseliş kaydedildiğinde, hepatobilyer hastalığın teyit edilmesi için daha yüksek özgünlüğü olan testler yapılmasını gerektirir.^{4,5,9}

Enzim aktivitesinde spesifik olmayan bir yükselme nedeniyle ve 'reaktif' veya 'ikincil' hepatopati (ekstrahepatik hastalık) nedeni ile referans aralıkların dışında kalan enzim seviyelerine sahip köpek hastalarını bulmak daha yaygın olduğundan, temel bir kural olarak birçok klinisyen karaciğer enzimlerindeki yükselmeleri, üst referans limitinin (URL) 3 kat üzerinde olmasına göre değerlendirecektir. Karaciğer enzimlerindeki yükselişlerin önemini değerlendirmeden önce, ekzojen glukokortikoidlere (topikal ürünlerde dâhil) maruz kalma olasılığının değerlendirilmesi önemlidir. Genel bir hasta popülasyonunda anormal şekilde artmış karaciğer enzim aktivitesi, karaciğer hastalığının varlığından daha yaygındır.¹⁰ Klinik olarak, sağlıklı köpeklerden ve kedilerden 1.000'den fazla kan örneği alınan bir çalışmada, numunelerin %39'unda ALP ve %17'sinde yüksek ALT görülmüştür.^{9,11}

Artışın büyüklüğü hasarla orantılı olabilir, ancak hepatoselüler hasardan etioloji, prognoz veya iyileşme oranını belirlemek için kullanılamaz.⁵ Tek bir ölçüm prognostik değildir. Karaciğer fonksiyon testleri ve biyopsi ile birlikte enzimler kullanılmalıdır.^{4,10}

Serum aktivitelerindeki artış, selüler hasar şekillendikten sonra 1-2 gün içinde şekillenir ve neden ortadan kalktıktan sonra devam eden bir hasar yoksa 2-3 hafta süresince yüksek seviyede kalır. Enzim konsantrasyonlarındaki bu artış, hepatik rejenerasyon süresince de devam eder ve yüksek değerler bir aydan daha uzun süre gözlenebilir. Bu nedenle, aminotransferazlar prognostik indeks olarak kedi ve köpeklerde kullanılmamalıdır.⁵ Akut karaciğer hastalığında, ALT aktivitesinde birkaç gün içinde %50 veya daha fazla bir düşüşün genellikle iyi bir prognostik işaret olduğu kabul edilir.⁶

KARACİĞER ENZİMLERİ KARACİĞER FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRİR Mİ?

Karaciğer hastalıkları, endokrin hastalıklar, paraneoplastik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve pek çok ilaç hepatosit membran bütünlüğünün kaybı, hepatosit ve biliyer epitelyal nekroz ve kolestaz veya ilaç indüksiyonu nedeni ile yüksek ALT ve ALP enzim aktivitelerine yol açar. Bununla beraber, portosistemik şant ve sirozda normal veya sadece hafif yüksek ALT ve ALP enzim konsantrasyonlarına rağmen şiddetli karaciğer disfonksiyonu olabilir. Ancak, ALT ve ALP enzim artış seviyesi ile ne hücre hasarının reversibl veya irreversibl olduğu ne karaciğer fonksiyonu ne de lezyonun çeşidi hakkında bilgi edinilemez. Enzim ölçümleri karaciğer fonksiyon testleri, görüntüleme metotları ve biyopsiyle birlikte değerlendirilmelidir.²

ASEMPTOMATİK BİR HASTADA ALANİN AMİNOTRANSFERAZ VE ALKALEN FOSFATAZ ENZİMLERİ YÜKSEK İSE!

Eğer bir köpekte nonseptomatik ve enzimlerdeki artış normalin 2 mislinden az ise ve bir neden bulunamadıysa; laboratuvar sonuçları 4-6 hafta sonra değerlendirilmeli (Doberman Pinscher ırkı köpekler istisnadır ve acilen karaciğer biyopsisi yapılarak incelenmesi gerekmektedir.). Karaciğer enzimleri hâlâ yüksekse SBA değerlendirilmelidir. SBA asemptomatik hastada normale, daha ileri tetkikler yapılmadan önce bir ay daha beklenebilir. SBA normal değilse hastada ultrasonografi ve biyopsiyi içeren sistematik araştırma yapılmalıdır (hepatoselüler, biliyer ve portal dolaşım anormallikleri).²

BİLİYER EKSKRESYON TESTLERİ

TOTAL BİLİRUBİN/BİLİRUBİNÜRİ

Plazmadaki bilirubin, birçok karaciğer hastalığında ve ciddi ekstrahepatik tıkanmada artmış olacaktır.⁶ Bilirubin, esas olarak eritrositlerin parçalanmasından oluşur. Daha sonra albümin içine gevşek bir şekilde bağlı olan plazmada taşınır. Bu bağlı form suda çözünür değildir ve çoğu kez İNDİREKT bilirubin olarak adlandırılır.² Hepatosit, dolaylı bilirubini glukuronik asit ile birleştirir ve daha sonra DİREKT bilirubin olarak adlandırılır. DİREKT bilirubin suda

çözünür.² DİREKT bilirubin albümine bağlı değildir ve glomerüler tarafından serbestçe süzülür. Renal tübüler epitel hücreleri birçok hayvanda filtrelenmiş bilirubini kolayca emer. Köpeklerde bilirubinin böbrek eşiği düşüktür, bu nedenle idrarda 1+ bilirubinüri görülmesi yaygın bulgudur. Özellikle açlık ve ateş döneminde de görülür.² Kedilerde bilirubinin böbrek eşiği köpeklerden 9 misli daha yüksektir. Bu nedenle, kedilerde bilirubinürinin bulunması, bilirubin metabolizmasının değiştiğini ve gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir.¹²

Artan bilirubin klinik olarak ikterus şeklinde kendini gösterir ve 3 kategoriye ayrılır.⁶ İkterusta plazma total bilirubin konsantrasyonu 1 mg/dL'ye yükseldiğinde plazma sarı renk alır, konsantrasyonu 2-3 mg/dL'den yüksek olduğunda diğer dokular sarı renge boyanır. Hemolize bağlı olarak şekillenen hiperbilirubinemide (prehepatik) kedi ve köpeklerde bilirubin konsantrasyonu ender olarak 3-4 mg/dL'nin üstüne çıkar. Bilirubin konsantrasyonunun 3-4 mg/dL'den daha yüksek konsantrasyonda olması, hemolizle birlikte hepatik ve/veya posthepatik hastalık gelişmiş olabileceğini gösterir.¹ Hepatik ikterus; bilirubinin hepatik bağlanma, depolanma, konjugasyon veya ekskresyonundaki bozukluk sonucu meydana gelir. Hemolitik aneminin olmadığı durumda bilirubin konsantrasyonunun 2 mg/dL'nin üzerinde olması, hepatik fonksiyonların bozulduğunu gösterir.⁴ Posthepatik ikterus; hepatik kanalların, safra kesesinin, safra kanalının veya duodenal papillanın obstrüksiyonu sonucu meydana gelir. Bilirubin konsantrasyonu oldukça yükselebilir (>20 mg/dL). Safra eksikliği sonucu dışkı yağlıdır.¹

Köpek karaciğer hastalıklarında ikterus rutin olarak görülmez. Portosistemik şant veya steroid hepatopati olan köpeklerde hiperbilirubinemi ender olarak görülür. Böylece bilirubin ölçümü, köpeklerde hepatik hastalıkların teşhisinde çok duyarlı değildir. Kedilerde plazma bilirubin konsantrasyonunun duyarlılığı, portosistemik şantların dışındaki tüm hepatik problemlerin belirlenmesinde diğer testlerden daha iyidir. Ancak, testin spesifitesi düşüktür.²

Hiperbilirubineminin intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerinin ayırımında ne direk ne de indirekt bilirubin ölçümleri faydalıdır.²

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ HEPATİK HASTALIĞI BELİRLER Mİ?

Karaciğer fonksiyon testleri kantite edemezler ve patolojik gelişmeyi (portosistemik şant, hepatit, siroz, neoplazi, nekroz ve steroid-hepatopati) belirleyemezler.¹

Serum safra asitleri (SBA) ve amonyak yaygın olarak kullanılan fonksiyon testleridir. Karaciğer tarafından üretilen albumin, kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)], glukoz, vitamin K'ye bağlı sentezlenen koagülasyon faktörleri (II, V, VII, IX, X) ve kolesterolün düşük konsantrasyonlarının sensitiviteyi düşük olmakla beraber, primer karaciğer hastalığı ve hastalığın ilerlemiş ve şiddetli karaciğer disfonksiyonu (örneğin; siroz) olduğunu gösterirler.^{13,14}

SERUM SAFRA ASİTLERİ

Karaciğer fonksiyonunun en sensitif göstergesidir. İyi yapılan bir testte anormal derecede artmış SBA'nın varlığı daha ileri araştırma gerektirir. Safra asitleri tolerans testi sarılık hastalarda endike değildir (Hemoliz göz ardı edilmeyecek düzeyde ise).⁶ SBA (1) tek serum örneğinde değerlendiriliyor, (2) serumda stabil, (3) eksojen bir boyaya ihtiyaç olmadığından, klinik uygulamada büyük bir kolaylık sağlamaktadır.¹

Karaciğer fonksiyon testi olarak tokluk SBA konsantrasyonu açlık SBA konsantrasyonundan daha sensitif olarak düşünülür. Köpeklerde hepatobiliyer hastalıkların teşhisi için açlık SBA konsantrasyonu >20 mmol/L, tokluk SBA konsantrasyonu ise >25 mmol/L olduğunda spesifikasyonun %100 olduğu bildirilmiştir. Kedilerde normal açlık ve tokluk SBA konsantrasyonları sırasıyla <5 mmol/L ve <15 mmol/L'dir. Kedilerde açlık SBA konsantrasyonu için eşik değer >10 mmol/L olarak kabul edildiğinde, testin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %80 ve %90'dır.²

Safra asitleri genellikle hiperadrenokortizizm, kortikosteroid tedavisi veya antikonvülsanlarla ilişkili hepatopatilerde belirgin şekilde değişmez.²

AMONYUM

Kandaki NH₃'ün çoğu bağırsaklarda üretilir ve emilerek portal dolaşıma katılır. Karaciğer amonyağı

etkili bir şekilde üreye çevirerek uzaklaştırır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya azalmış karaciğer kütlesi, artmış kan amonyak konsantrasyonu ve düşük kan üre seviyesine yol açacaktır.⁶ Karaciğer fonksiyon bozukluğu kan amonyak konsantrasyonunun yükselmesi için şiddetli olmalıdır, ancak amonyak şant tespitinde çok hassastır.¹¹ Bununla birlikte, sıkı kullanım gereklilikleri takip edilmezse yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkar. Portosistemik şantın saptanmasında plazma amonyak ölçümünün duyarlılığının köpeklerde %81-100 arasında, kedilerde %83 olduğu bildirilmektedir.³ Portosistemik şanti olan köpeklerde açlık plazma safra asidi konsantrasyonundan daha belirgin bir şekilde teşhis edildi.¹⁵

Hepatik metabolizmayla uzaklaştırılmayan amonyak ve diğer protein metabolizması ürünleri santral sinir sistemi fonksiyonunu değiştirebilir ve hepatic ensefalopati sendromuyla sonuçlanır.² Plazma amonyak ölçümü nedeni, bilinmeyen ensefalopati semptomları olan hastalarda hızlı değerlendirme için en iyi testtir.¹

ALBÜMİN (SENSİTİVİTESİ DÜŞÜK)

Sentez sadece karaciğer tarafından yapılır. Serum albümin konsantrasyonunda hafif düşüşler çeşitli koşullardan meydana gelebilir (Yetersiz beslenme, akut faz proteinleri lehine sistemik iltihaplanma, globulinler dâhil).^{3,6,16} Şiddetli hipoalbüminemi (<2 g/dL) ayırıcı tanıları hepatic yetmezlik, şiddetli eksüdatif cilt hastalığı, protein kaybeden enteropati ve protein kaybeden nefropatiyle sınırlıdır.¹⁷ Albümin kolloid onkotik basınca önemli katkıda bulunduğundan, şiddetli hipoalbüminemi; asites, plevral efüzyon ve/veya deri altı ödeme neden olabilir.³

Şiddetli hipoalbümineminin nedenini klinik bulgular, serum globulin konsantrasyonunun ölçümü, idrar tahlili (protein kreatinin oranı dâhil), gastrointestinal protein kaybı testleri ve karaciğer fonksiyon testleri ile belirlemek mümkündür; ancak bozulan sentetik kapasite, uzun süreli protrombin süresinden daha az spesifik bir göstergedir.³

Hipoalbüminemi oluşmadan önce karaciğer fonksiyonunun ortalama %80 azalması gerekir. Albümin yarı ömrü uzun olduğundan (10-23 gün),

albümin konsantrasyonu ancak diffüz ve kronik hepatopatilerde (siroz) ve portosistemik şantta azalır.^{16,18}

Artan albümin genellikle dehidrasyondan kaynaklanır.⁶

KOAGÜLOPATİLER (PT, APTT) VE DIC (SENSİTİVİTESİ DÜŞÜK)

Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde sentezlenir. Karaciğer antikoagülan faktörlerin üretilmesinde, fibrinoliz ürünlerinin ve aktif pıhtılaşma faktörlerinin çıkarılmasında önemli rol oynar.^{19,20} Pıhtılaşma parametrelerindeki anormallikler (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı), sentetik başarısızlık, K vitamini emiliminin azalmasına veya tüketimine (DIC nedeni ile) bağlı olabilir.⁶

Karaciğer hastalıklarının yaygın komplikasyonları olan koagülopatiler, klinik olarak mukoz membranlarda peteşiyel veya ekimotik hemorajiler veya venöz punksiyonlardan sonra uzayan kanama zamanıyla ortaya çıkarlar.

Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), damar bütünlüğünü bozan prosedürlerden önce majör olmalıdır, hepatik patolojiden şüphelenilen durumlarda karaciğer biyopsisi yapılması önemlidir. Akut hepatik nekrozda aPTT ve PT uzamış, konjenital portosistemik damar problemleri olan köpeklerde ise sadece aPTT uzamıştır.^{1,19,20}

Pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'in etkinliği için K vitamini ile ilişkisi vardır.³ Köpeklerde protrombin yarı ömrü kısa ve depo vitamin K miktarı minimum düzeyde olduğundan; hepatoselüler ikteri, posthepatik obstrüktif ikterden ayırt etmek için kullanılabilir. Vitamin K yağda eriyen bir vitamindir ve safra asitleri intestinal yağ absorpsiyonunun ana maddesi olduğundan, safranın bağırsağa akışında bozukluğa neden olan hastalıklar pıhtılaşma zamanını uzatabilir. Obstrüksiyon nedeni ile gelişen PT'deki uzama, parentrenal vitamin K verilmesinden sonra genellikle 24 saat içinde normale döner. Şiddetli hepatoselüler hastalıklarda, karaciğerin protrombin sentezleme yeteneği bozulur ve PT vitamin K enjeksiyonundan sonra normale dönmez.^{1,21}

Şiddetli hepatik yetmezlik ve DIC gelişen hastalarda PT, PTT'de uzamayla beraber fibrin yıkım

ürünleri ve D-dimer'de artış, hipofibrinojemi ve trombositopeni gelişir.¹ Kronik karaciğer hastalığında anormal pıhtılaşma parametreleriyle ilişkili olarak prognoz kötü olma eğilimindedir.⁶

SENSİTİVİTELERİ DÜŞÜK DİĞER TESTLER HIPOGLİSEMİ

Karaciğer açlık durumunda homeostazı korur. Glukoz homeostazı tehlikeye girmeden önce %70 fonksiyon kaybı olmalıdır.⁶ Hipoglisemi, genellikle doğuştan portosistemik vasküler bozukluklarla, küçük ırklarda ve akut hepatoselüler nekrozu olan hastalarda karaciğer hastalığının neden olduğu tanısız parametrelerden biridir.^{22,23} Hipoglisemi ayrıca glikojen depolanmasındaki yetmezlik ve erken hepatik neoplazi ile de ilişkilidir.²⁴⁻²⁶

Düşük BUN konsantrasyonu/amonyum (bi) ürat kristalürü. Hepatik yetmezlik, hepatik kitleler ya da portosistemik şant düşük BUN konsantrasyonu ve yüksek plazma amonyak konsantrasyonu ile sonuçlanabilir.² Özellikle dalmaçyalılarda ve diğer köpek ırklarında ve kedilerde ürat kristalürü hepatik yetmezliğin bir göstergesidir. İdrarda amonyum (bi) ürat kristalürü hiperamonyakemi nedeniyle konjenital portosistemik şantlarda (portosistemik şanta sahip köpeklerin %40-74'ü) yaygın olarak gözlenir.^{6,8}

HIPOKOLESTEROLEMİ

Karaciğer ile ilişkili hipokolesterolemi, sıklıkla konjenital portosistemik vasküler problemlerle ilişkilidir.²³ Düşük kolesterol konsantrasyonu, malnütrisyon ve malabsorpsiyonda da gelişir. Azalan kolesterol, karaciğer parankimal hastalığında daha az sıklıkla görülür.⁶

HİPERKOLESTEROLEMİ

(KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIKLARI)

Karaciğer, kolesterolün safra asitleri formunda vücuttan uzaklaştırılmasında ana rol oynar. Bu nedenle kolestatik hastalıklarda hiperkolesterolemi gelişir. Kronik hepatik yetmezlikte gözlenen eritrosit membranında kolesterol artışı, eritrosit bütünlüğünün kaybına ve anormal şekiller almasına yol açar (örneğin; akantositler). Hiperkolesterolemi, karaciğer hastalığında destekleyici kanıtlar sunmasına rağmen sınırlı bir prognostik değeri vardır.¹

HİPERKALSEMİ

Yüksek ALT ve/veya ALP enzim aktiviteleriyle birlikte hiperkalsemi olursa neoplazi, özellikle lenfoma göz önünde bulundurulmalıdır.¹

HİPERGAMAGLOBULİNEMİ

Karaciğer hastalığında tutarlı bir patern yoktur. İmmünoglobulinler karaciğerde sentezlenmez, ancak kronik inflamatuvar hastalıklarda artabilir; kolangohepatitis (kedi), primer hepatoselüler karsinom ve sirozda bu durum oluşabilir.²

HEMATOLOJİ

Hepatobiliyer hastalığı olan hastalar anemik olabilir. Anemi rejeneratif (kan kaybı) veya nonrejeneratif (normositik normokromik veya mikrositik, hipokromik) olabilir. Kırmızı kan hücrelerindeki morfolojik değişiklikler bazen hepatobiliyer hastalığı olan köpeklerde görülür. Poikilocytosis, kronik hepatik hastalığı olan hastalarda görülebilir. Progresif sistemik sklerozlu hastalar mikrositik kırmızı kan hücrelerine sahip olabilir. Bu durum köpeklerde, kedilere göre daha yaygındır. Mikroanjyopati, hepatik neoplazi veya DIC'nin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve schistosit oluşumuna neden olabilir.^{27,28} Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda hafif ila orta derecede trombositopeni görülebilir.²⁷ Bu, karaciğer tarafından azalmış bir trombopoietin üretiminin sonucu olabilir. Karaciğer hastalığına bağlı yaygın intravasküler koagülopati (DIC) de trombositopeniye neden olabilir. Ek olarak; leptospiroz gibi karaciğeri etkileyen bulaşıcı hastalıklar trombositopeni ile sonuçlanabilir.^{2,28}

KARACİĞER HASTALIKLARININ LABORATUVAR BULGULARINA GÖRE KLASİFİKASYONU NASIL YAPILABİLİR?

Klinik olarak normal olan kedi ve köpeklerde sadece ALT ve ALP enzim aktivitelerinde yükseklik olması “subklinik hepatik hastalık bulguları” olarak değerlendirilir.¹

Klinik semptomlarla birlikte ALT ve ALP enzim aktivitelerinde yükseklik ve yüksek SBA ve TB

(kedi) olması “klinik hepatik hastalık bulguları” olarak değerlendirilir.¹

Klinik hepatik hastalık bulguları ile birlikte yüksek TB (köpek), globulin ve düşük albümin, glukoz, BUN, kolesterol konsantrasyonunun olması “ilerlemiş klinik hepatik hastalık bulguları” olarak değerlendirilir.¹

İlerlemiş klinik hepatik hastalık bulguları ile birlikte asites (transudat, modifiye transudat), hepatik ensefalopati (yüksek amonyak, tokluk SBA), koagülopati (uzamış PT ve APTT), gastrointestinal ülserasyon (melana) ve mikrohepatika “şiddetli karaciğer disfonksiyon bulguları” olarak değerlendirilir.¹

SONUÇ

Hepatik problemden şüphe edildiğinde ve klinik semptomlar, hepatik testlerde (hepatik enzim testleri + hepatik fonksiyon testleri + sensitivitesi düşük testler) anormallik var ise, karaciğer morfolojik olarak (radyoloji, ultrasonografi, nükleer sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) değerlendirilir. Hepatik hastalıkların teşhisi, kontrolü ve prognozunda sitoloji ve/veya histopatoloji endikedir. Tek istisna portosistemik şantlı hayvanlardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirsizlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 1. Baskı. Konya: Bahçivanlar Basımevi; 2000. s. 202-57.
- Jörg M, Steiner JM. Helpful laboratory tests in the diagnosis of gastrointestinal disorders. Geneva 35th Annual World Small Animal/Veterinary Association Congress. 2010. [\[Link\]](#)
- Kozat S, Sepehrizadeh E. Methods of diagnosing in liver diseases for dog and cats. Turkish Journal of Scientific Reviews. 2017;10(2):36-46.
- Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, et al. Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man. Toxicol Pathol. 2010;38(5):810-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Center S. Diagnostic procedures for evaluation of hepatic disease. In: Grant Guilford WG, Strombeck DR, eds. Strombeck's Small Animal Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 1996. p.136-43.
- Willard MD, Tvedten H. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 5th ed. 3251 Riversport Lane St. Louis, Missouri 63043; 2012. p.64-329.
- Brunson DB, Stevens JB, McGrath CJ. Preoperative liver screen selection. A comparison for glutamic pyruvic transaminase and serum alkaline phosphatase. J Am Anim Hosp Assoc. 1980;16:209-14.
- Müller PB, Taboada J, Hosgood G, Partington BP, VanSteenhouse JL, Taylor HW, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. J Vet Intern Med. 2000;14(2):165-71. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Comazzi S, Perialisi P, Bertazzolo W. Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples. J Small Anim Pract. 2004;45(7):343-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Center SA. Interpretation of liver enzymes. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007;37(2):297-333. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Verburgh-Hoffmann G. Diagnostic approach to hepatobiliary diseases in dogs and cats. 35th Annual World Small Animal/Veterinary Association Congress. Geneva. 2010. [\[Link\]](#)
- Archer J. Urine analysis. In: Villiers E, Blackwood L, eds. BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. 2nd ed. Gloucester, UK: BSAVA; 2005. p.149-68.
- Daniel SP, Marshall MK. Evaluation of the liver: laboratory tests. Schiff's Diseases of the Liver. 8th ed. USA: JB Lippincott Publications; 1999. p.205-39.
- Rosalki SB, McIntyre N. Biochemical investigations in the management of liver disease. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p.503-21.
- Gerritzen-Bruning MJ, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J. Diagnostic value of fasting plasma ammonia and bile acid concentrations in the identification of portosystemic shunting in dogs. J Vet Intern Med. 2006;0(1):13-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in the dog. Vet J. 2010;183(1):12-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. microRNAs: fad or future of liver disease. World J Gastroenterol. 2011;17(20):2536-42. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Dunayer EK, Gwaltney-Brant SM. Acute hepatic failure and coagulopathy associated with xylitol ingestion in eight dogs. J Am Vet Med Assoc. 2006;229(7):1113-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kummeling A, Teske E, Rothuizen J, Van Sluijs FJ. Coagulation profiles in dogs with congenital portosystemic shunts before and after surgical attenuation. J Vet Intern Med. 2006;20(6):1319-26. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Center SA, Warner K, Corbett J, Randolph JF, Erb HN. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. J Vet Intern Med. 2000;14(3):292-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Balkman CE, Center SA, Randolph JF, Trainor D, Warner KL, Crawford MA, et al. Evaluation of urine sulfated and nonsulfated bile acids as a diagnostic test for liver disease in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2003;222(10):1368-75. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Irausquin RA, Scavelli TD, Corti L, Stefanacci JD, DeMarco J, Flood S, et al. Comparative evaluation of the liver in dogs with a splenic mass by using ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography. Can Vet J. 2008;49(1):46-52. [\[PubMed\]](#)
- Hall J, German AJ. Laboratory evaluation of hepatic disease. In: Blackwood L, Villiers E, eds. BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. 2nd ed. Gloucester, UK: BSAVA; 2005. p.184-206.
- Chen EQ, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014;13(6):580-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Clifford CA, Pretorius ES, Weisse C, Sorenmo KU, Drobatz KJ, Siegelman ES, et al. Magnetic resonance imaging of focal splenic and hepatic lesions in the dog. J Vet Intern Med. 2004;18(3):330-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Poldervaart JH, Favier RP, Penning LC, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J. Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). J Vet Intern Med. 2009;23(1):72-80. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, Scrivani PV, Erb HN, Barr SC. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. J Vet Intern Med. 2006;20(3):489-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)