

# Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar

Ahmet UYGUN, Zülfikar POLAT

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Günümüzde semptomatik olguların yanı sıra semptomsuz sağlıklı bireylerin genel sağlık kontrollerinin sıklıkla anormal karaciğer fonksiyon testlerini (KFT) yorumlamak zorunda kalmaktadırlar.

Karaciğer (KC) testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albumin ve total protein akla gelir. Bunlardan ALT, AST, ALP, GGT karaciğerle ilgili enzimlerdir. Diğerleri KC fonksiyonunu belirlemeye yarar.

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapılardan oluşmuş vücudun en büyük ve en önemli metabolik organıdır. Bu organın ana yapısını oluşturan parankimal hücreler (hepatosit) karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenlemenin yanı sıra albumin, pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin ve enzimlerin sentezini gerçekleştirir.

Bir çok ilaç ve kimyasal maddenin metabolizması, detoksifikasyonu, safra üretimi, regülasyonu ve sekresyonu hepatositte oluşur. Metabolik ürünlerin safra yolu ile atılımı sağlanır. Ayrıca lipit sindiriminde rol alan safra asitleri gastrointestinal kanala ulaştırılır.

KC hastalıklarında klinik ve laboratuvar bulguları çoğu kez örtüşmez. Çünkü farklı patolojiler KC'in değişik fonksiyonel

bölemlerini daha fazla etkiler, bazı klinik ve laboratuvar bulgular hastalığın erken döneminde ortaya çıkmaz veya silik olabilir. Tek bir biyokimyasal test sonucuna bakarak KC fonksiyonları hakkında bir değerlendirme yapmak güçtür.

Örneğin; inaktif siroz olgularında, hepatosellüler karsinomada (HCC), yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olan portal hipertansiyonda KFT'nin önemli bir bölümü normal olarak saptanabilir. Albumin düzeyi KC sentez yeteneği bozulmadığı halde, nefrotik sendrom, inflamatuvar barsak hastalığı, protein kaybettirici enteropati gibi kronik tablolarda düşük bulunabilir.

Günümüzde sayıları her geçen gün artan, özgün olmayan pahalı ve invaziv laboratuvar yöntemlerinin bilinçsiz kullanımları ile tanısal problemler daha da artmaktadır. Bir çok yöntemin bilinçsizce denenmesi yerine bazı pratik ve ekonomik yöntemlerin iyi yorumlanmaları önerilmektedir.

Halen KC hastalığının şiddeti ve prognozu hakkında tek başına fikir verebilecek bir test yoktur. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan klasik biyokimyasal testlerin yani KFT'nin iyi yorumlanmasının tanısal ve prognostik önemi büyüktür.

KC hastalıklarının tanısında kullanılan KFT'nin değerlendirilmesi, hastalığın temel olarak etkilediği anatomik bölgeye göre fonksiyon testlerinin ayrı ayrı gruplandırılması ile sağlanır. Tablo- 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Karaciğer fonksiyon testleri

<b>1. Hepatosellüler nekrozu gösteren testler</b>
a. Aminotransferazlar (ALT, AST)
b. Laktat dehidrogenaz (LDH)
c. İsoisitat dehidrogenaz
d. Glutamat dehidrogenaz
e. Sorbital dehidrogenaz
<b>2. Duktular hasarı ve kolestazi gösteren testler</b>
a. Alkalen fosfataz (ALP)
b. Gama glutamil transpeptidaz (GGT)
c. Lösin aminopeptidaz
d. 5' Nükleotidaz
e. Safra asitleri
f. Bilirubinler
<b>3. Karaciğerin biyosentetik kapasitesini gösteren testler</b>
a. Albimun
b. Seruloplazmin
c. Ferritin
d. $\alpha$ -1- antitripsin
e. Lipoproteinler
f. Pıhtılaşma faktörleri (Protrombin zamanı, faktör VII)
<b>4. Karaciğerin organik anyon transportu ve ilaç metabolizma yeteneğini gösteren testler</b>
a. Bilirubin
b. Bromsulfalein (BSP)
c. Indocyanine gren (ICG)
d. Serum safra asitleri
e. Serum caffeine
f. Serum lidocain metabolitleri ve nefes testleri

Serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan viral hepatitler dışındaki hastalıkların özelliklerine geçmeden önce KCT ile ilgili bazı özelliklere değinmek gerekir.

### Aminotransferazlar (AST, ALT)

Aminotransferaz enzim grubu içinde hepatosellüler hasarı gösteren, alanin aminotransferaz (ALT), ve aspartat aminotransferaz (AST)'dir.

Serumda her iki aminotransferaz da normalde düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 IU/l). Bunun tam kaynağı bilinmese de, normal hücre "turnover"ına ve rejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir.

Aminotransferazlar organizmada plazma gibi dağılım göstererek interstisyel sıvılara geçer. Her ikisinde KC sinüzoidal hücreleri ve diğer retikuloendotelial hücrelerce katabolize edilir. Bu nedenle biliyer ve üriner yol ile AST ve ALT'nin atılımı söz konusu değildir.

ALT ve AST'nin organizmada bulunduğu dokular ve hücre içinde bulunduğu kompartmanlar arasında bazı farklar vardır. Hücrede ALT sitozolik bir enzim iken, AST hem sitozolde hem de mitokondride bulunmaktadır. ALT rölatif olarak KC'e spesifik iken, AST hepatositten başka iskelet ve kalp kası, böbrek, beyin, pankreas ve eritrositlerde bulunmaktadır.

Bu nedenle ALT yüksekliği hepatosellüler yıkımı, AST'e göre daha spesifik yansıtmaktadır. AST yüksekliklerinin artışın KC kökenli olup olmadığına karar vermek için birlikte ALT düzeylerine bakılmalıdır. ALT düzeyindeki artış, artmış AST'nin KC kökenli olduğunu destekler. Tek başına, orantısız AST yüksekliği ekstrahepatik bir tabloyu düşündürmelidir. Bu nedenler Tablo-2'de verilmektedir.

**Tablo 2.** İzole AST yüksekliği nedenleri

1. Miyokard infarktüsü, perikardit
2. Pulmoner tromboembolizm
3. Adale hastalıkları (ör: dermatomyozitis, muskuler distrofiler, myopatiler, travma)
4. Hemolitik anemiler
5. Ağır fiziksel aktiviteler (uzun mesafe koşucuları, ağır kaldırma vb.)
6. Diğerleri (şok, intestinal infeksiyonlar, akut pankreatit, hipotiroidi, heparin kullanımı).

Aminotransferaz düzeyleri ile hepatosellüler hasar arasında beklenenden daha zayıf bir paralellik vardır. Fakat seri ölçümler, ayırıcı tanı, tedaviye yanıt ve prognoz hakkında ipuçları verir.

Birçok KC hastalığında aminotransferaz düzeyleri 300 IU/l'nin altındadır. Akut hepatitlerin başlangıç ve iyileşme dönemleri, hepatosteatoz, alkolik hepatit ve biliyer obstrüksiyonlarda aminotransferaz düzeyleri yaklaşık olarak 10 kat'ın (<300 IU/l) altındadır.

250-1000 IU/l arasındaki orta derecede aminotransferaz yüksekliklerinin tanısal spesifliği daha azdır. Başta akut viral ve toksik hepatitler olmak üzere hemen tüm KC hastalıklarında bu değerler arasında enzim yüksekliği saptanabilir.

Aminotransferaz yükselişi akut viral hepatitlerde erken dönemde tek laboratuvar bulgusu olabilir. Bilirubin artışı genellikle aminotransferaz yükselmesinden 1 hafta sonra gözlenmektedir.

ALT ve AST düzeylerinin 50-100 kat gibi aşırı derecede artması ilaçlar, karbontetraklorür ve phalloidin gibi hepatotoksik maddelere maruz kalma, akut viral hepatit, iskemik hepatit ya da şok karaciğeri tablolarında ortaya çıkmaktadır. Bu gruptaki olguların ilaç kullanımı ve kimyasal maddelere maruz kalma açısından ısrarlı sorgulanması gerekmektedir. İskemik hepatik hasar, myokard infarktüsü, aritmiler, ağır kalp yetersizliği, sepsis, geniş yanıklar, ısı çarpması gibi ciddi tablolara eşlik eder. Aminotransferazlar çok hızlı ve ani olarak aşırı derecede yükselir, genellikle bir hafta içinde normale döner. Birlikte LDH'nın yükselmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Aminotransferaz yüksekliği ilaç ve kimyasal maddeye bağlı KC hasarlarında iskemik hepatit ve akut viral hepatitlere göre daha uzun süre yüksek olarak devam eder.

Serum transaminaz düzeylerinde aşırı artışa (1000 İU/L üstü) neden olan hastalıklar Tablo-3'dedir.

**Tablo 3. Serum transaminaz düzeylerindeki aşırı artışın (1000 İU/L üstü) nedenleri**

1. Mantar zehirlenmesi ve ilaç toksisitesi (Asetaminofen)
2. Rabdomyolizis
3. Akut myokard infarktüsü
4. Akut kolanjit
5. Hepatik travma
6. Hepatik infarktüs-iskemik hepatit (iskemik hepatopati)

AST / ALT oranı ayırıcı tanıda yararlı ipuçları verebilir. Birçok KC hastalığında AST, ALT artışı paralel olup, AST/ALT oranı 1'e eşit yada daha azdır.

Alkolik KC hastalığı, Wilson sirozu, konjesyon ve metastatik tümörlerde AST yüksekliği ALT'ye göre daha fazladır. Genellikle AST / ALT oranının 2'den fazla olması alkolün neden olduğu KC hasarını düşündürmelidir. 3'ün üzerinde ise bu olasılık daha da artar.

AST / ALT oranının 4'ün üzerinde olduğu, fulminan bir KC hastalığında Wilson hastalığı olasılığı yüksektir. Bu etkenlerin söz konusu olmadığı olgularda AST / ALT oranının 1'den fazla olması siroz olasılığını akla getirir.

Aminotransferaz düzeylerinin takiple azalması KC hasarının düzelmesi olarak yorumlanır. Ancak paradoksal olarak ani ve çok hızlı düşüşler, fulminan hepatik yetmezlik tablolarında aşırı derecede yıkım ve canlı hepatosit kalmadığına işaret eder ve kötü prognozla birlikte. Sirozlu olgularda KC fonksiyonları ileri derecede azalsa bile eğer parankim nekrozu yok ise aminotransferaz düzeyleri normal, ya da normale yakın olabilir. Eritromisin, PAS gibi ilaçlar ve diabetik ketoasidoz AST düzeylerini yalancı olarak yükseltir. Düşük AST düzeyleri üremik olgularda saptanır, hatta diyaliz sonrası AST düşmeleri belirginleşir.

Aminotransferaz düzeyleri KC dışı nedenlerle de yükselebilmektedir. Tanı konmamış gluten sensitif hastalık ve polimiyozitis gibi edinsel adale hastalıklarında, ağır egzersiz sonrası, uzun mesafe koşucularında aminotransferaz düzeyleri yükselebilir. Eğer adale hastalıkları düşünülüyor ise kreatinin kinaz ve aldolaz düzeylerine bakılmalıdır.

### Alkale Fosfataz (ALP)

Alkale fosfataz, organizmada yaygın olarak bulunur. Başlıca kaynakları; osteoblastlar, hepatositlerin kanaliküler yüzü, biliyer epitelin lümenine bakan yüzü, ince barsakların fırçamsı kenarı, böbrekte proksimal tubulus, plasenta ve beyaz kürelerdir.

Serum ALP'ı KC, kemik ve ince barsaklardan köken alır. Çocuklarda kemik büyümesi sonucu, osteoid dokudan salınımına bağlı olarak ALP düzeyi 3 kat kadar artabilir. Gebelikte, plasental ALP'ın kana geçmesi nedeniyle, düzeyi 2 kat kadar artar. Bunun dışında genellikle erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksek olup, 60 yaşından sonra her iki cinsten ALP düzeyi eşitlenir. ALP artışı nedenleri Tablo - 4'te verilmektedir.

ALP yüksekliği saptanan bir olguda, öncelikle enzim yüksekliğinin hangi kaynaktan olduğunun bulunması gerekir. Teknik olarak pratik olmamakla birlikte ALP'ın izoenzimlerinin saptanması yardımcı olabilir. ALP yüksekliği gamaglutamil transpeptidaz (GGT), lösin aminopeptidaz ve 5' nükleotidaz yüksekliği ile birlikte ise KC kökenli olduğunu kuvvetle düşündürür.

KC kökenli ALP düzeyinin 4 kat ve daha fazla artması kolestaz lehinedir. Safra yollarının intra (PBS, idyopatik adult duktopeniki send. gibi) ve ekstrahepatik kolestazının ayırıcı tanısında ALP yüksekliği yardımcı olmaz.

Hepatosellüler hasarla birlikte olan tablolarda (ör: akut ve kronik hepatitler, siroz vb.) ALP artışı 3 katın altında kalmak-

**Tablo 4. ALP artışının sık görülen nedenleri**

- I. Kemik kökenli**
  - a. Büyüme çağındaki çocuklarda
  - b. Hiperparatiroidi
  - c. Raşitizm
  - d. Osmeomalazi
  - e. Paget hastalığı
  - f. Primer ve metastatik kemik tümörleri
  - g. İlaçlar (antiepileptikler, fenitoin)
- 2. Hepatobiliyer kökenli**
  - a. İntrahepatik kolestaz
    - i. Primer biliyer siroz
    - ii. İlaçlara bağlı karaciğer hasarı
    - iii. Akut ve kronik hepatitler
    - iv. Siroz
    - v. KC'in infiltratif hastalıkları (amiloid, granülom, apse vb.)
    - vi. Alkole bağlı steatohepatitis
    - vii. Transplante edilen KC'in rejeksiyonu
  - b. Ekstrahepatik kolestaz
    - i. Koledok taşı, biliyer striktürler
    - ii. Primer sklerozan kolanjit
    - iii. Safra yollarını obstrükte eden kanserler
- 3. Tümörler**
- 4. İntestinal kökenli ALP**
  - a. Kronik böbrek yetmezliği
  - b. Plasental kökenli (gebelik)
  - c. Parenteral albumin verilmesi
  - d. Endokrin nedenler (tirotoksikoz, primer hiperparatiroidi)

tadır. ALP akut biliyer obstrüksiyondan 1-2 gün sonra yükselir ve yarılanma ömrünün yaklaşık bir hafta olması nedeniyle obstrüksiyonun ortadan kalkmasına karşın yükseklik birkaç gün daha devam edebilir. AP düzeyinin sürekli olarak yüksek bulunması KC'i infiltre eden patolojileri düşündürmelidir. Bu muhtemelen intrahepatik küçük safra yollarının infiltratif süreci ile kompresyonuna bağlıdır.

Hipotiroidi, pernisiyöz anemi, çinko eksikliği, konjenital hipofosfatem ve hemolizle komplike Wilson hastalığında ALP'nin düzeyi düşük tespit edilir. ALP yüksekliklerini değerlendirirken ilk aşamada hepatobiliyer kökenli olup olmadığını ortaya çıkarmak gereklidir. Daha sonra biliyer ve hepatosellüler patolojilerin varlığı araştırılmalıdır. Bu aşamada abdo-

minal ultrasonografi, ERCP, MRCP ve CT gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

### **Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT)**

GGT böbrek, KC, pankreas, dalak, kalp, beyin, akciğer, seminal vesikül gibi vücut bölümlerinde hücre zarında ve mikrozomlarda bulunan bir enzimdir. Aminoasit transportunda görev alan bu enzim ALP'dan farklı olarak çocukluk ve gebelikte serum düzeyinde değişiklikler göstermez. GGT düzeyindeki artışlar, ALP, 5' nükleotidaz ve lösin amino peptidaz artışları ile aynı patolojiyi yanıttır. Günümüzde GGT; kemik dokusunda bulunmadığı için ALP artışının hepatobiliyer kökenli olup olmadığını doğrulamada kullanılır. GGT düzeyi ilaçlar (barbituratlar, fenitoin, warfain vb) ve alkol kullanımı ile artar. Bu tablolarda GGT artışına ALP artışı eşlik etmez.

GGT / ALP oranının 2.5'un üzerinde olması alkole bağlı KC hasarını düşündürür. Pankreatik hastalıklar, üremi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, diabetes mellitus gibi hastalıklarda da GGT düzeyi yükselebilir. Doğum kontrol ilaçları kullanan kadınlarda GGT artışı beklenen ölçüde olmayabilir.

Standart KC fonksiyon testleri gerekli olmakla birlikte hepatosellüler fonksiyon hakkında kantitatif bilgi vermezler. Kantitatif testlerden C-14-aminopirin soluk testi (C-AST) kısa dönem sağ kalım, klinik iyileşme, histolojiyi ve hepatik rezervi belirlemede en sık kullanılanıdır. C-14-aminopirin soluk testi %2.3'ün altındaki olgularda prognoz son derece kötüdür. Ancak rutinde kullanılmamalıdır.

Bazen patolojik değerler laboratuvar hatalarına ve diğer sistem patolojilerine ait olabilir. Laboratuvar bulguları mutlaka ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmelidir. KC hasarına yönelik kapsamlı araştırmaya girişmeden önce genel olarak 2. kez istenmeli ve laboratuvar hatası olmadığından emin olunmalıdır.

KC fonksiyon testlerindeki yüksekliğin büyük çoğunluğunun nedeni KC'e afinite gösteren yani hepatotropik (KC enfeksiyonunun primer yerleşim yeri) viruslardır. Bunlar hepatit A, B, C, D, E, G, TTV ve SEN-V virusüdür.

Ayrıca primer olarak hücresel hasar oluşturdukları ve çoğaldıkları yer KC olmayan Sitomegalovirus (CMV), Epstein Barr virusu (EBV), Herpes simpleks virusu (HSV), Kızamık virusu, Kızamıkçık virusu, Varicella zoster virusu, Coxsackie virusu, Eckoviruslar, Sarı humma virusu ve bunların dışında Yel-

low fever, Dengue fever, Lassa fever ve Ebola virus gibi bazı ekzotik viruslar KC'yi enfekte ederek hepatit ve benzeri tablolar meydana getirebilirler.

Asıl konumuz viral hepatitler dışında farklı etyolojilere bağlı KC enzim yüksekliği yapan daha nadir görülen nedenlerdir.

Viral hepatitler dışında serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar Tablo-5'te görülmektedir.

Karaciğer bir çok maddenin sentez ve detoksifiye edildiği yer olması, kalp atımının %25'ni alması nedenleriyle bir çok hastalıktan etkilenir.

**Tablo 5. Serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan viral hepatitler dışındaki hastalıklar**

#### I. Enfeksiyon Hastalıkları

1. Bakteriyel: Gram (-) ve (+) sepsis, bakteriyemi, tifo, brusellozis, streptokokkal enfeksiyonlar, sifiliz, tüberküloz, Lyme hastalığı, leptospirosis.
2. Viral: Sitomegalovirus, Epstein-Barr, Herpes simpleks, Kızamık, Kızamıkçık, Varicella zoster, Coxsackie virusu
3. Parazitik: Entamoeba histolitika, kist hidatik, askariasis, toksokariasis, fasiola hepatika leishmaniasis, şistozomiasis.
4. Fungal: Kandidiazis, histoplazmozis, koksidioidomikozis kritokokkozis aspergillozis.
5. Riketsial

#### II. Metabolik Hastalıklar

1. Alfa-I antitripsin eksikliği
2. Hemokromatozis (Demir metabolizma bozukluğu)
3. Wilson hastalığı (Bakır metabolizması bozukluğu)
4. Fruktöz metabolizması doğumsal hastalıkları
  - a. Hereditör fruktoz intoleransı: Fruktöz fosfat aldolase eksikliği
  - b. Fruktöz-I, 6-diphosphatase eksikliği
5. Galaktoz metabolizması doğumsal hastalıkları
  - a. Transferase eksikliği- galaktosemia
  - b. Galactokinase eksikliği- galaktosemia
  - c. Uridine diphosphate galactose-4-epimerase eksikliği- galactosemia
6. Glikojen depo hastalıkları
  - a. Tip I glikojen depo hastalığı ( Glucose-6-phosphatase eksikliği)
  - b. Tip III glikojen depo hastalığı (Amylo-1,6-glucosidase debrancher eksikliği)
  - c. Tip IV glikojen depo hastalığı (Alfa-1,4 glukon-6-glycosyl transferrase eksikliği)
7. Aminoasit metabolizmasının doğumsal bozuklukları
  - a. Tyrosine metabolizması bozuklukları (Tyrosinosis, Hereditary tyrosinemia)
8. Lipit metabolizmasının doğumsal bozuklukları
  - a. Wolman hastalığı
  - b. Kolesterol ester depo hastalığı

9. Safra asit metabolizmasının doğumsal bozuklukları sentez bozukluğu
  - a. Safra asit sentez bozukluğu
  - b. Safra asit taşınma bozuklukları (Byler ve Alagille sendromu)
10. Lizozomal depo hastalıkları
  - a. Gaucher hastalığı
  - b. Niemann Pick hastalığı
11. Kistik fibrozis
12. Hepatik porfiryalar
13. Yağlı karaciğer hastalığı
14. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektleri
15. Üre siklus defektleri

#### III. Sistemik Hastalıklar

1. Kalp hastalıkları
2. Hematolojik hastalıklar
3. Kollajen doku hastalıkları
4. Endokrin hastalıklar
5. Nöromusküler hastalıklar
6. Amiloidozis
7. Beslenme bozuklukları
8. Gastrointestinal hastalıklar

#### IV. Malign Hastalıklar

#### V. Toksik Nedenler

1. İlaçlar  
Hepatotoksisite  
Metabolik idiyosenkrazi  
Hipersensitivite
2. Diğer maddeler: Alkol, mantar entoksikasyonu, ağır metaller

#### VI. Diğer Nedenler

1. Müsküler distrofler
2. Hipoksemi
3. AST makroenzim oluşumu



Sistemik hastalıkların ilk bulgusu karaciğer disfonksiyonu olabilir. Son yıllarda, laboratuvar tekniklerinin kolaylaşması ve yaygınlaşması nedeniyle rutin olarak, kontrol amacıyla, tarama amacıyla veya operasyonlardan önce bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde transaminaz düzeylerinde yükseklik saptanması sık rastlanan bir durumdur.

Bunların nedeninin araştırılması ile çok değişik tanılar alan hastalar vardır. Bu hastalıkların tanıları ancak o hastalık düşünülürse konulabilir. Bu hastalıklar akut hepatit ya da kolestatik karaciğer hastalığı tablosunda ortaya çıkabilirler.

Viral hepatitler dışında serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıkları sırasıyla inceleyelim.

## I. ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Hepatik fonksiyonlar çeşitli enfeksiyon hastalıklarında değişik derecelerde etkilenebilir. Enfeksiyon sistemik veya lokal olabilir. Özellikle *E. coli* başta olmak üzere gram-negatif ve gram-pozitif mikro organizmalarla oluşan sepsiste karaciğer fonksiyonları etkilenmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgularında alta yatan hastalığın, sepsisin, belirtileri ön plandadır. Transaminaz düzeylerinde artış yok veya minimal iken, konjuge bilirübin ve alkalen fosfatazda artış yüksek olabilir.

Bazı durumlarda sepsis olmaksızın bakteriyemide karaciğer fonksiyonlarında bozulma olur ve bazen tanı sorunu yaratır. Karaciğerin piyojenik apselerinde klinik bulgular karaciğere lokalize olduğu için tanı sorunu yaşanmaz.

Salmonella typhi ya da paratyphi'ye bağlı tifoid ateş seyrinde olguların yarısından fazlasında transaminazlar hafiften ileri dereceye kadar yükselmiştir. Ateş, karın ağrısı ve baş ağrısı tabloya eşlik edebilir. Sarılık %10' dan daha azında görülmekle birlikte, olguların %5'inde akut hepatit tablosu hakim olabilir. Hepatomegali / hepatosplenomegali dörtte bir oranında görülür. Ülkemiz gibi enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde açıklanamayan hipertransaminazemilerde düşünülmesi gereken hastalıklardandır. ALT / LDH oranının viral hepatitlerden ayırmada yararlı olduğu öne sürülmüştür.

Salmonellaya bağlı hepatitte ALT / LDH oranı (her iki değer için de normalin katları olarak alındığında) 4'ten küçükken, viral hepatitlerde 5'den yüksektir.

Brusellozis de ateş, iştahsızlık, ağırlık kaybı, artralji, sırt ağrısı, miyalji gibi semptomlarla seyreden ve tedavi edilmediğinde kronikleşen bir hastalıktır. Olguların %80'den fazlasında

transaminazlarda yükselme görülür. Sarılık daha nadirdir. Histolojik olarak kazeifikasyonun görülmediği granüloamatöz karaciğer hastalığı yapabilir.

A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları da karaciğer disfonksiyonu yapar. Kızılın erken dönemlerinde sarılık, hepatomegali ve karaciğer lojunda duyarlılık saptanabilir. Karaciğer etkilenmesi direkt invazyona veya toksine bağlı olabilir. Hastalığın tedavisiyle semptomlar iyileşir.

Pnömonokokkal enfeksiyonlarda, özellikle pnömoni, transaminazlarda yükselme yapar.

Gerek konjenital, gerekse sekonder sifilizde karaciğer sık olarak etkilenir. Konjenital sifilizde diğer bulgulara ek olarak hepatomegali ve konjuge hiperbilirubinemi görülür. Sekonder sifilizde hastaların %50'sinde enzim anormallikleri saptanır. Granüloamatöz karaciğer hastalığına neden olabilir.

Lyme hastalığının %20'sinde transaminazlar yüksektir. Etkeni *Borrelia burgdorferi*'dir. Bulantı, kusma, hepatomegali ve sağ hipokondriumda ağrı, lenfadenopati, ağırlık kaybı ve sarılık görülebilir. Kronik hepatite neden olduğu gösterilmemiştir.

Tüberkülozda akciğer dışı tutulumu olanların %75'inde karaciğer etkilenir. Akciğer enfeksiyonu olanlarında daha az bir oranında transaminazlarda yükselme gözlenir. Konjenital tüberkülozda karaciğer genel olarak primer etkilenen organdır. Hepatik bulgular değişiklidir. Klinik bulgular asıl tutulan organa bağlıdır. Hepatik tutulum genellikle sessiz seyredir. Hastada iştahsızlık, ağırlık kaybı, halsizlik gibi spesifik olmayan semptomların yanısıra hepatomegali sıklıkla saptanır. Splenomegali daha azdır. Alkalen fosfataz %75'inde artmışken, transaminazlar %35'inde yükselir. Direkt grafide kalsifikasyonlar görülebilir. Histolojik incelemede portal alanlarda kazeifiye olan granülomlar ve Langerhans dev hücreleri görülmesi tanı koydurucudur. Histolojik inceleme için örnek alınırken kültür ve yayma yapılması unutulmamalıdır. Karın tomografisinde karaciğerde yaygın, düşük dansiteli lezyonlar gözlenir.

Hepatotropik virüsler dışındaki viral enfeksiyonlarda karaciğer sıklıkla etkilenir. Sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları en sık etkenlerdir. Bunlarda akut hepatit tablosu vardır. Her ikisinde de periferik yaymada atipik lenfositler görülebilir. Fizik muayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati ve döküntü olabilir. İmmün yetmezlik olmadıkça seyirleri selimdir.

Kist hidatik sadece karaciğeri tuttuğunda, çok büyümedikçe veya bası belirtileri çıkmadıkça sessiz seyreder. Rutin muayene sırasında saptanan hepatomegali dışında belirti vermeyebilir. Laboratuvarında nonspesifik alkalen fosfataz ve transaminaz yüksekliği görülebilir. Basit karaciğer kistlerinden ayrılmalıdır.

Askariasis, toksokariasis, şistozomiazis, fasiola hepatica ve leishmaniazis karaciğeri değişik şekillerde tutabilen ve bazen karaciğer bulgularının ön planda olduğu hastalıklardır. Eosinofili, hepatomegali ve hipergammaglobülinemi üçlüsü toksokariasisin klasik bulgusudur. Kuzey Afrika gibi endemik bölgelerde sistosomiasis portal hipertansiyonun en sık nedenidir. Hepatosplenomegali ve ateşle gelen bir hastada mutlaka ekarte edilmesi gereken hastalıklardan biri de ülkemizde de sık rastlanan leishmaniazis'tir. Kemik iliği ve/veya dalak aspirasyon yaymasında parazitin görülmesiyle tanı konulur.

Yine endemik olan bölgelerde sıtma, hepatomegali, splenomegali ve transaminazlarda yükselme yapabilir.

Amebiasisin endemik olduğu bölgelerde, invaziv amebiaziste karaciğer apseleri görülebilir. Karaciğer tutulumu olduğu dönemde barsak bulguları minimal veya kaybolmuş olabilir. Dizanteri öyküsü hastaların yarısından daha azında vardır. Düşünülen hastalarda gaitada Entemoboa histolitika kist veya trofozoitlerinin aranması yanında amip antikollarına bakılarak tanı konulur.

Fungal enfeksiyonlar özellikle nötropenik durumlarda akıldan çıkarılmamalıdır. Kandida enfeksiyonu, ateşi devam eden ya da nötropenisi düzeldiği halde semptomları düzelmeyen hastalarda fungal enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Hepatosplenomegali ve alkalen fosfataz yüksekliği %50 civarında görülürken, transaminaz ve bilirübin yükselmesi daha nadirdir. Tomografi ve ultrasonografiyle tanı konulabilirse de, tedavinin toksisitesi göz önüne alınarak biyopsi tanısı tercih edilir. Diğer fungal enfeksiyonlardan koksidioidomikozis, kriptokokkozis, histoplazmozis ve aspergillozis de immün supresif hastalarda akıldan tutulmalıdır.

## II. METABOLİK HASTALIKLAR

### 1. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ( $\alpha$ 1-AT)

Alfa1-antitripsin önemli bir proteaz inhibitörüdür ve plazmada alfa-1 globülin fraksiyonunda bulunur.  $\alpha$ 1-AT eksikliği, 800 canlı doğumda bir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık sırasında proteazlar inhibe edilemedi-

ği için (özellikle elastaz) alveol duvarı ve hepatosellüler çatıda hasar meydana gelir.

Doğumdan sonraki haftalar içinde neonatal hepatit bulguları ile kendini gösterebilir. Hastaların %25'inde belirgin KC hastalığı gelişirken, %75'de sadece KC enzim yüksekliği görülür. 20-40 yaşları arasında  $\alpha$ 1-AT eksikliği olan hastalarda asit, ödem, varis kanaması gibi portal hipertansiyon bulguları gibi KC hastalığı insidansı %2 oranında ortaya çıkar. 50-60 yaşlarında erkeklerde %15 oranında kronik hepatit, siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi KC hastalığı görülebilir.

Serumdaki  $\alpha$ 1-AT proteinin fenotip tayini, tanı için gereklidir. Homozigot PIZZ en iyi tanımlanmış fenotiptir. Bu fenotipe sahip hastaların %75'de transaminazlar artmıştır. Serum  $\alpha$ 1-AT düşüklüğü önemli olmakla beraber tanıda tek başına yeterli değildir. Çünkü  $\alpha$ 1-AT aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve PIZZ fenotipine sahip hastalarda bile enfeksiyonlar sırasında geçici olarak yüksek saptanabilir.

Histopatolojik olarak hepatositlerin endoplazmik retikulumunda saptanan diastaza dirençli ve PAS pozitif granüllerin varlığı tanı için değerli bir bulgudur ve PIZZ  $\alpha$ 1-AT eksikliği tanısını destekler.

### 2. Hemokromatozis

Sık görülen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Bazı HLA molekülleri ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte gastrointestinal demir absorpsiyonunda artış yada hücre içindeki demir transportunda bozukluk sonucu oluşmakta ve KC, pankreas, kalp gibi çeşitli organlarda parankimal demir birikimi ile karakterlidir. Demirin parankimal organlarda progresif birikimi ile ortaya çıkan hasar muhtemelen oksidatif stresle oluşur. Ayrıca demirin kendisi nekroinflamasyona yol açmadan direkt olarak fibrozis gelişimini uyarmaktadır.

Yeni moleküler çalışmalar ile klas I MHC benzeri genin (HFE) hemokromatozisli hastaların % 80-100'ünde mutasyona uğradığı bulunmuştur. Hasta kişilerde özellikle 2 tür mutasyon saptanmıştır. 282. pozisyonda sisteinden tirozine, 63. pozisyonda histidinin aspartata değişimidir. Çoğu hastada özellikle 282 mutasyonu saptanmaktadır. Ülkemizde hemokromatozis çok nadirdir ve bu olgularda söz konusu mutasyonlara rastlanmamaktadır.

Klinik bulgular nonspesiftir. Hasta semptomatik hale geldiğinde ortaya çıkan bulgular genellikle geç evrede görülür.

Bronz diabet geç ve sık olmayan bir klasik bulgudur ve %10'dan az görülür. Karın ağrısı %16, eklem ağrıları %11, hal-sizlik %9 oranında görülür. Erkeklerde impotans %38 hasta-da görülür. KC hastalığı bulguları %84, artrit %11 ve %2 dia-bet tablosu ile hekime başvurulur. KC genellikle ilk tutulan organdır. En sık KC hastalığı bulgusu hepatomegalidir. Histo-lojik olarak KC'de inflamasyon ve nekroz yoktur. Mikst tip si-roz gelişir. Hepatosellüler kanser %30 oranında gelişebilmek-tedir. Metakarpofalangeal eklemleri tutan dejeneratif osteoar-trit en sık görülen eklem bulgusudur. Endokrin hastalıklar içinde hipotalamo-hipofizer aksla ilgili anomaliler erken dö-nemde ortaya çıkar. Diabet geç bir bulgudur. Pankreas adacık hücrelerinde demir birikimi olmakla beraber demir bağlayıcı tedavi ile diabet düzelmez. Ayrıca bu hastalarda tip II diabet-tekine benzer şekilde yüksek insülin düzeyleri vardır ve bu insülin rezistansının varlığını gösterir. İmpotans, hipofiz fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmakla beraber, bu hastalar-da testiküler atrofi de ortaya çıkar. Epidermiste demir biriki-mine bağlı olarak atrofi de ortaya çıkabilir. Hipotiroidizm nadir bir bulgudur. Kardiyomyopati nadir görülen bir durum-dur ve %5-15 oranında görülür. Demiri uzaklaştıran tedaviler kardiyak fonksiyonda düzelmeler ortaya çıkarabilmektedir.

Laboratuvarda ALT ve AST'de hafif yükseklikler ortaya çıkar. Yaygın bir inflamasyon ve nekroz yoktur. Hastalarda tarama, demir depolarını gösteren serum ferritin, transferin satürasyon-u ve serum demiri ile yapılır. Serum demiri, ferritin ve transferin satürasyonu düzeyi yüksektir. Serum ferritini akut ve kronik inflamatuvar olaylarda ve çeşitli tümörlerde yükselir. Tanıda KC biyopsisi değerlidir. Demir boyamasında (Prusya mavisi) yaygın parankimal boyama vardır. Hepatik demir konsantrasyonu, kolorimetrik olarak veya parafin bloklarda atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile ölçülebilir. Normal miktarı 4-5/umol/g KC dokusudur. Hemokromatoziste alko-lik siderozise göre 2 kat fazla demir birikimi vardır. KC biyop-sisi yapılamayan olgularda şelasyon testi artmış parankimal depolanmayı göstermede yardımcı olabilir. Yarım gram de-ferroksamin sonrası 24 saatlik idrarda çıkan demir 2 mg'dan fazla ise bu artmış bir parankimal depolanmaya işaret eder. Tedavi edilmemiş olgularda bu değer genellikle 10mg'dan fazladır. HLA-A3 hemokromatizis hastalarının %75'inde görül-mekle beraber diagnostik test olarak kullanılmamalıdır. Tara-ma testi olarak anormal KC enzimleri ve semptomları olan hastalarda veya aile öyküsü olanlarda transferin saturasyonu ve serum ferritin kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri için-

de CT ve MRI orta ve ciddi demir birikimini saptayabilir. Sen-sitivitelerinin düşük olması nedeniyle tanıda hala KC biyopsi-sinin yerini tutamazlar. Genetik mutasyonların saptanmasına dönük taramalar pratik olabilir görünmekle beraber, bu mu-tasyonları olan her kişide demir artışı veya demir artışı olan herkes de bu mutasyon görülmez. Bununla beraber hemokromatozis tanısı olanların %90'ından çoğunda bu mutasyon-lar görüldüğü için asemptomatik olguların ve hasta bireylerin yakınlarının taranmasında çok değerlidir.

### 3. Wilson Hastalığı (Hepatoliküler dejenerasyon)

Bakır metabolizmasının otozomal resesif kalıtsal bir hastalı-ğıdır. Diyetdeki bakır progresif olarak birikir ve KC, beyin, böb-rek, göz ve diğer organlarda toksik etki yapar. İlk olarak KC'de birikim ortaya çıkar. Bakırın safraya atılmasında azalma ve hepatik lizozomlarda bakır birikimi vardır. Wilson geni 13. kromozomun uzun kolunda identifiye edilmiştir.

Hastalıktan sorumlu olan Wilson geninde yaklaşık 100 mu-tasyon bildirilmiştir. Bazı mutasyonlar ciddi hastalık bazıları ise daha hafif hastalıkla birliktelik göstermektedir. Bu mu-tasyonların çeşitliliği bir coğrafi bölgeden diğerine değişebil-mektedir.

KC hastalığı bulguları, motor bozukluklar ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkabilir. KC hastalığının şiddeti hafif transaminaz yüksekliğinden fulminan hepatite kadar değişe-bilir. Beş yaşın altında hastalık belirtilerinin başlaması son de-rece nadirdir. Bulgular genellikle büyük çocuk, adolesan ve genç erişkin dönemde ortaya çıkar.

Tanı klinik olarak açıklanamayan akut ve kronik KC hastalığı, nedeni bilinmeyen nörolojik bulgular, akut hemoliz, psikiyat-rik bozukluk, davranış değişikliği gibi durumlarda Wilson hastalığı düşünülmelidir. En iyi tarama testi serum serulop-lazmin düzeyidir. Hastaların çoğunda serum seruloplazmin düzeyi düşüktür, fakat normal olması hastalığı ekarte ettirmez. Serum bakır düzeyi normal ya da artmış olabilir. İdrar-da bakır düzeyi ise artmıştır. Normalde <40 µg/24 saat olan idrar bakır 100 µg/24 saatten yüksektir ve 1000 µg'a kadar çıkabilir. Şelasyon tedavisi verildikten sonra bakır atılımında artış gözlenmesi tanı için yararlı olabilir. Bunun için; 1 gr/gün D-Penisillamin verilir ve bakır atılımının arttığı gözlenir (1200-2000 µg/24 saat). Gözde Kayser-Fleischer halkası gö-rülebilir. KC biyopsisinde histopatolojik olarak spesifik bul-gular olmamakla beraber doku bakır ağırlığı için çok değerli-



dir. KC kuru bakır ağırlığı normalde  $< 10 \mu\text{g}/\text{gr}$  (kuru ağırlık) iken Wilson hastalarında  $250 \mu\text{g}/\text{gr}$ 'ı aşar. Sağlıklı heterozigotlarda bu değer daha düşük olabilir. Wilson hastalarının aile bireylerinde hastalığın taranması gereklidir. Bu amaçla serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ölçülmelidir.

#### 4. Fruktoz Metabolizması Hastalıkları

Fruktoz-1,6-bifosfat aldolase eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. Tamamen sağlıklı çocuklarda fruktoz içeren besinlerin ya da sorbitol ve sükröz gibi fruktoz içeren kompleks moleküllerin diyetten girmesinden sonra kusma, ishal, karın ağrısı, beslenmede isteksizlik, ateş ve sarılık gibi bulgular ortaya çıkar. Bazı hastalarda hipoglisemi atakları, konvülsiyon ve koma görülebilir. İlerleyen dönemde hepatomegali, ödem, asit, splenomegali ve kilo kaybı sıklıdır.

Laboratuvarında transaminazlarda yükselme, protrombin zamanında uzama, hiperbilirubinemi, hipoproteinemi, hipokalemi ve hiperfosfatemi görülür.

KC doku örneklerinde spesifik enzim tayini ile tanıya gidilir. Çocukların tatlı gıdaları ve meyveleri reddetmesi hastalığı düşündürür.

#### 5. Galaktoz Metabolizması Hastalıkları

Galaktoz metabolizma bozuklukları üç tipe ayrılır.

1. Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz enzim eksikliği (Klasik galaktozemi)
2. Galaktokinaz yetersizliği
3. Epimeraz yetersizliği

En sık görülen tip "Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz" enzim eksikliğidir. Enzim eksikliği nedeniyle metabolize olamayan galaktoz organlara birikir ve kinik bulgular ortaya çıkar. İshal ve kusma yanı sıra hiperbilirubinemi, transaminazlarda yükselme, hepatomegali, asit, katarakt ve gram negatif sepsis tabloları ortaya çıkabilir.

Spesifik tanı için eritrositlerde Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz enzimi ölçülmelidir. Prenatal tanı için amniosentez veya korion villüs biyopsi örneklerinde enzim tayini yapılabilir.

#### 6. Glikojen Depo Hastalıkları

Glukojen yıkımında rol oynayan spesifik enzimlerin eksikliği sonucu ortaya çıkan, KC ve kas dokusuna glukojen depolan-

ması ile karakterize olan bir hastalık grubudur. Bugüne kadar 12'nin üzerinde farklı klinik tipi tanımlanmıştır. Ağırlıklı olarak karaciğerin etkilendiği tipler Tip I, III, IV ve VI'dır ve sadece bu tiplerin tanı ve tedavisinden söz edilecektir.

**Tip I (Von Gierke hastalığı):** Otozomal resesif geçer ve iki tipi vardır. Tip Ia'da "Glukoz-6-fosfataz" enzim yokluğu ya da eksikliği vardır. Tip Ib'de ise enzimin mikrozomal membranlardan geçişinde rol oynayan "translokaz" defekti söz konusudur. Yanaklar dolgun (taş bebek yüzü) ve hepatomegali nedeniyle karın şiştir. Hipoglisemi, hiperürisemi, hiperlipidemi ve laktat yüksekliği saptanır. Kesin tanı için KC biyopsi örneğinde enzim aktivitesi veya translokaz eksikliği gösterilmektedir.

**Tip III (Cori hastalığı):** "Amilo-1, 6-glukozidaz" enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen ve otozomal resesif geçen bir hastalıktır. Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, hepatomegali, transaminaz yüksekliği, hipoglisemi ve hiperlipidemi bulguları ile seyredir. KC ve kas dokusunda enzim aktivitesinin tayin edilmesi ayırıcı tanı için önemlidir.

**Tip IV (Andersen hastalığı = Branching enzim eksikliği):** Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Büyüme geriliği, hipotoni, hepatosplenomegali ve transaminaz yüksekliği ile seyredir. Beş yaşından önce progressif olarak siroza ilerler. Karaciğer, kalp, kas ve deride amilopektin benzeri doku birikimi görülebilir.

**Tip VI (Hers hastalığı):** Karaciğerdeki fosforilaz enzim eksikliği sonucu gelişir. Genellikle erken çocukluk çağında büyüme geriliği ve hepatomegali bulgularıyla seyredir.

#### 7. Tyrosine Metabolizması Bozuklukları (TROZİNEMİ)

Fumaril asetoasetat hidrolazın eksikliğine bağlı otozomal resesif hastalıktır. Tirozinin anormal metabolitleri özellikle karaciğer ve böbrekte birikir. Akut tip özellikle bebeklik döneminde görülürken kronik tip büyüme gelişme geriliği, siroz, raşitizm ve renal tübüler defektlere yol açar. %40 hastada hepatosellüler kanser gelişir. Tanı plazma ve idrar tirozin, fenilalanin ve metyonin düzeyleri ve idrarda artmış süksinil aseton düzeyi ile doğrulanır.

#### 8. Lipit Metabolizması Bozuklukları

**Wolman Hastalığı:** Otozomal resesif bir hastalıktır. Lizozomal enzim asid lipaz eksikliği nedeniyle esterifiye kolesterol ve trigliseridlerin dokuda birikimi ile ortaya çıkar. Ciddi mal-

nutrisyon, lenfadenopati, hepatosplenomegali, asit sıklıkla ortaya çıkar.

### 9. Safra Asit Metabolizması Bozuklukları

**Progresif familial intrahepatik kolestaz (Byler Sendromu):** Bebeklerde intrahepatik kolestazla seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Kaşıntı, yağda eriyen vitamin eksiklikleri ile karakterli klinik tablo ortaya çıkar. Hepatosellüler kanser gelişme riski taşır. GGT normal veya normale yakın düzeydedir ama alkalen fosfataz ve transaminazlar belirgin yükselir.

### 10. Lizozomal Depo Hastalıkları:

**a. Gaucher hastalığı:** Otozomal resesiftir. B-glukozidaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Lökosit membranlarının yıkımından kaynaklanan maddelerin (B-glukoserebrozid) belirgin olarak biriktiği yer retiküloendotelial sistem özellikle kemik iliği ve daha sonra karaciğer ve dalaktır. Serum alkalen fosfataz düzeyi genellikle yüksektir. Tanı mononükleer hücrelerde B-glukoserebrozidaz düzeyini ölçerek konur.

**b. Niemann-Pick hastalığı:** Otozomal resesiftir. Retiküloendotelial sistem lizozomlarında sfingomyelinaz eksikliğine bağlıdır. Sfingomyelin esas olarak karaciğer ve dalakta depolanır. Tanı kemik iliğinde tipik Nieman-Pick hücrelerinin görülmesi ile konur. Lökositlerde sfingomyelinazın düşük aktivitesi kesinleştirir.

### 11. Kistik Fibrozis

Otozomal resesif olan bu hastalık esasen akciğer ve pankreası tutmakla beraber %20 oranında karaciğer hastalığı gelişir. Yağlı değişiklikten siroza kadar değişen histolojik değişiklikler ortaya çıkar.

### 12. Hepatik Porfirialar

Hem metabolizmasının hastalıklarıdır ve hem oluşumunda çeşitli düzeylerde metabolik anomalilere bağlı olarak farklı klinik tablolara yol açarlar. Hem oluşum yolundaki enzim eksiklikleri herediter veya akiz olarak ortaya çıkabilir. En önemli olanları genetik eksiklikler nedeniyledir. Klinik formları akut ve kronik olarak görülür. Akut formlar nörolojik, kronik formlar kutanöz olarak da adlandırılır. Porfirinler normal bireyde idrar ve feçesde görülebilir ancak günlük atımları, hem metabolizmasına katılanın %1'ini geçmez. Porfiriada ise porfirin veya prekürsörlerinin atılımında belirgin artış mevcuttur. Porfiriya taraması için klasik karın ağrısı ve nörolojik

bulguları olan akut hastalarda idrarda ALA (alfa-aminolevülinik asit) ve porfobilinojen araştırması yapılır. Watson-Schwartz testinde idrar Ehrlich solüsyonu ile karıştırılarak porfobilinojen araştırılır. Kutanöz lezyonları olan kronik hastalarda porfirin prekürsörlerinden ziyade porfirinlerin kan, idrar, feçesinde ölçümleri tarama testi olarak kullanılmalıdır.

### 13. Yağlı Karaciğer Hastalığı

KC dokusunda yağ, özellikle trigliseridler karaciğer ağırlığının %5'ini geçtiğinde yağlı karaciğerden söz edilir. Karaciğer yağlanması diffüz hepatomegaliye yol açabilir. Ultrasonografide parlak beyaz eko paterni vardır ama normal de olabilir. BT'de düşük dansite gözlenir. Tanıda en iyi yol karaciğer biyopsisidir. Sağ kadranda ağrısı olabilir ve bu hareketle artabilir. Karaciğer genellikle düz olarak büyümüştür. Biyokimyasal testler karaciğer histolojisi ile pek korelasyon göstermez. Transaminazlar ve alkalen fosfataz hafif olarak artabilir.

## III. SİSTEMİK HASTALIKLAR

### 1. Kalp Hastalıkları

Hepatik kan akımının engellendiği kalp hastalıklarında karaciğer zedelenmesi kaçınılmazdır. Karaciğer aldığı kanın 2/3'ünü portal ven kanalıyla almaktadır.

Sol kalbi ilgilendiren hastalıklar, hipotansiyon / hipoperfüzyon olmadıkça karaciğer bulgusu vermezler. Eğer sol kalp yetmezliği varsa karaciğer fonksiyonlarında bazı bozukluklar görülebilir. Ancak morbidite ve mortaliteye neden olmaz. AST, ALT normalin 200 katı artabilir; 1-3 günde maksimum olur, 7-10 günde normale düşer. LDH normalin 30 katı artabilir. Bilirubin 4 mg/dL'yi geçer. Kreatinin ve üre değerleri de artabilir, geçici hipoglisemiler olabilir.

Sağ kalp yetmezliği ise vena cava inferior ve hepatic ven basıncında artma, sinüzoidal konjesyon ve zon 3'de (perisentral) hepatosit nekrozuna neden olur. Tipik klinik, karaciğer fonksiyonları bozulur ve hepatomegali olur. Fizik muayenede venöz dolgunluğun gösterilmesi tanı için önemlidir. Çünkü bazı olgularda ekokardiyografi, hatta kalp kateterizasyonu ile bile tanı konulamaz. AST, ALT değerleri orta derecede artar. Bilirubin genellikle 3 mg/dL'den az ve esas olarak indirek bilirubin artar, PT uzar.

Konstriktif perikardit de benzer bulgularla seyreder. Açıklanamayan karaciğer anormallikleri olan hastalarda dolaşım ve oksijenasyon bozuklukları ekarte edilmelidir.

Akut hipoksemi / iskemi olgularında transaminazlarda normalin 250 katına kadar ani bir yükselme gözlenir. Olay tedavi edildiğinde 7-10 gün içinde normale dönerler. LDH'da da artış olur ve bu artış viral hepatitlerden ayırmada yardımcıdır.

İskemik hepatit genellikle subklinik seyreder ve gözden kaçar. Devam eden bir iskemide ise kalıcı, hatta fulminan karaciğer hasarı oluşabilir. Şok (septik, travmatik, vb.), dehidratasyon, kanama, sıcak çarpması, sepsis, poliarteritis nodoza, arteriosklerozis, dissekan aort anevrizması, bakteriyel endokardit, hepatik arter bağlanması ve yanıklarda da akut iskemik hepatit tablosu olabilir. Tablonun ağırlığı ve süresi altta yatan dolaşım bozukluğuna bağlıdır. Kronik olgularda, genellikle tesadüfi bulunan transaminaz yüksekliği görülür.

## 2. Hematolojik Hastalıklar:

**a. Orak hücreli anemi (Sickle cell anemi):** Orak hücreli anemi ve varyantları hemoglobin yapısında bozukluğa sebep olan kalıtsal bir hastalıktır. Kronik hemolitik anemi ve tekrarlayan vasküler tıkanma atakları ve bunlara bağlı iskemi ve multiple organda doku infarktı ile karakterizedir. Orak hücreli anemide, karaciğer etkilenmesi kaçınılmazdır. Hastaların %90'dan fazlasında hepatomegali, hipertransaminazemi ve hiperbilirübinemi (indirekt) vardır.

Kronik hemolitik anemiye bağlı olarak olguların %40-80'inde biliyer sistemde siyah pigment (kalsiyum bilirubin) safra taşları oluşur. Hastalarda sık kan transfüzyonlarına gerek olduğundan hepatit C ve diğer post-transfüzyon hepatit formlarının riski artmıştır. Viral hepatit işaretleyicilerinden HBV %5-47, HCV %20 pozitiflik saptanır. Olguların %15-20'sinde siroz mevcuttur. Sık transfüzyona bağlı aşırı demir depolanması görülebilir.

Hastalarda "hepatik kriz" esnasında sağ üst kadranda ve karın ağrısı, ikter, hepatomegali, ateş ve bazen eklem ağrısı görülür. Bulguların çoğunluğu iskemiyeye ikincildir. Bu bulgular ile tablo akut kolanjit veya akut kolesistit ile karışır. Bilirübin değerleri 15 mg/dL'den daha azdır ancak bazen 50 mg/dL'ye geçebilir. AST, ALT değerleri normalin 10 katından az artmıştır. Ayrıca LDH değerleri de artmıştır.

**b. Talassemiler:** Hastalarda hemosiderozis olabilir. Hemosiderozis, hemolizden çok yapılan transfüzyonun miktarına bağlıdır.

**c. Kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHH):** Deri, karaciğer ve gastrointestinal sistem asıl tutulan organlardır.

Transaminazlarda orta derecede bir artış vardır. Nakilden 100-400 gün sonra görülür. Akut GVHH'da ise belirtiler bulantı, kusma, ishal, difüz makülopapüler döküntü ve kolestazisle birlikte görülen hepatosellüler zedelenmedir.

## 3. Kollajen Doku Hastalıkları

Kollajen doku hastalıklarında hepatomegali, splenomegali ve biyokimyasal anormallikler sıklıkla görülür. Bunlar hastalığa bağlı ya da tedaviye sekonder değişiklikler olabilir. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusta karaciğer fonksiyonlarında bozulma sıklıkla görülür.

**a- Sistemik Lupus Eritematozis (SLE):** SLE çok nadiren karaciğer bulguları ön planda olacak şekilde başlar. Transaminazlarda yükselme hastaların 1/4'ünde görülebilir. Çok nadiren otoimmün hepatit tipinde bir başlangıç SLE öncülük edebilir. SLE'li hastaların yaklaşık %20'de AST ve ALT değerleri normalin 4 katından daha az oranda artmıştır. SLE'li hastaların %10'unda hepatomegali görülebilir.

**b. Antifosfolipid Sendromu (AFS):** Açıklanamayan hepatik vasküler trombozu olan olgularda mutlaka araştırılmalıdır. Oluşan hepatik venöz tromboza bağlı Budd Chiari sendromu ortaya çıkar.

**c. Dermatomyozitis:** Artmış transaminaz düzeyleri yanlışlıkla karaciğer hastalığı düşünülmesine neden olabilir. AST, ALT'den çok daha fazla artmıştır. Kas güçsüzlüğü, ağrısı ve kreatin fosfokinaz yüksekliği ayırıcı tanıda önemlidir.

**d. Romatoid Artrit:** Romatoid artritde en sık görülen laboratuvar anormalliyi %20-50 oranında saptanan ALP yüksekliğidir. Hastalığın aktivitesi ile serum ALP düzeyi dalgalanma gösterebilir. ALP yüksekliği genellikle orta derecede olup normalin 2 katını geçmez. ALP, AST, GGT ve 5-NT seviyeleri normaldir. Hastaların yaklaşık %10'unda hepatomegali vardır. Karaciğer hastalığının diğer klinik bulguları yoktur ve karaciğer biyopsisi ve otopside herhangi spesifik bulgu bulunmaz. Aktif romatoid artrit hastalarında karaciğer fonksiyonlarının bozulmasının sebebi genellikle hastalığın tedavisinde uzun süre kullanılan ilaçlara bağlıdır.

Romatoid artrit hastalarının küçük bir grubunda AMA pozitifliği ile birlikte primer biliyer sirozun klinik ve biyokimyasal bulguları ve otoimmün hepatit olabilir. Romatoid artritte nadiren hepatik amiloidoz görülür. KHC ve romatoid artrit birlikte görülebilir. Hepatit C hastalarının %75'inde RF pozitifliği bulunur.

**e. Sjögren's Sendromu:** Primer biliyer siroz ile birlikte görülebilir, %7 olguda AMA pozitifliği ve bu olguların %60'ında ALP yüksekliği vardır. AST, ALT değerleri normaldir.

**f. Skleroderma:** Primer biliyer siroz, Skleroderma, Crest sendromu ile birlikte görülebilir. Sklerodermalı hastaların 1/4'ünde AMA pozitifliği vardır. Primer biliyer sirozlu olgularında 1/4'ünde anti-sentromer antikolar pozitifdir. Primer biliyer sirozlu olguların %4'ünde CREST sendromu vardır.

#### 4. Endokrin Hastalıklar

**a. Tiroid Hastalıkları:** Hipertiroidide %75'e oranında transaminaz, GGT ve alkalen fosfataz'da artma olabilir. Sarılık nadirdir. Hipotiroidide ise uzamış sarılık ve bazen konjüge hiperbilirubinemi görülebilir.

**b. Diabetes Mellitus (DM):** DM ile ilgili karaciğer bulgu ve belirtileri çok değişik klinik özellikler gösterir. Bunlar;

1. Hepatomegali ile birlikte yada tek başına karaciğer testlerinde hafif anormallik ve sağ hipokondrium ağrısı,
2. Portal hipertansiyon bulguları ile birlikte hepatomegali,
3. Siroz,
4. Sarılık, kolanjit ve ALP yüksekliğidir.

Hepatomegali, özellikle kan şekeri iyi regüle edilemeyen diyabetik hastalarda daha sık olarak saptanmakta olup, çoğu kez karaciğer yağlanması ile birlikte. Ancak diyabetik hastalarda saptanan hepatomegalinin tek nedeni karaciğer yağlanması değildir. Transaminaz düzeyleri yüksek olan hastaların hemen tamamında (%90) hepatomegali vardır. Bu nedenle hepatomegalinin karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda ALT, AST, ALP ve GGT testlerinden biri veya birkaçının yüksekliği olguların önemli bir kısmında (%80) görülür. Diyabetiklerde non-viral nedenli transaminaz yüksekliğinin en önemli nedeni karaciğer yağlanmasıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında karaciğer yağlanması vardır. Karaciğer yağlanması tip 1 diyabetiklerde nadir olmasına rağmen, tip 2 diyabetiklerde sık rastlanan bir bulgudur. Diyabetin aşikar ya da gizli olmasının yağlanmanın görülme sıklığına etkisi yoktur. Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen tip 2 diyabetiklerde karaciğerdeki yağ infiltrasyonundan diyabetin bizzat kendisinden değil de esas olarak obezitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda obe-

zite ve hipertrigliseridemi gibi diğer karaciğer yağlanması yapan nedenlerin sıklıkla bir arada bulunması nedeniyle, diyabetin buradaki gerçek rolünü belirlemek zordur. Tip 2 DM hastalarında HCV ve HBV seroprevalansı yüksektir. Gerek anti-HCV, gerekse HBV seropozitifliğin tip 2 diyabetiklerde yüksek olması hasta grubunun daha yaşlı olması, bu hastaların sağlık kuruluşlarına daha sık gitmeleri, özellikle daha önceki yıllarda sık olarak tekrar kullanılabilir iğne ve enjektörleri kullanmaları ile ilgili olabilir. DM'lu hastalarda HCV enfeksiyonuna diyabetik olmayanlardan sık rastlanmaktadır. Avrupalı tip 2 diyabetlide anti HCV pozitifliği %9-6 olarak bildirilmektedir.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetlilerde karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine sık rastlanmaktadır. Serum transaminaz testlerindeki anormallığın en sık nedeni karaciğer yağlanmasıdır. Ancak DM'lu hastalarda kronik hepatit ve siroz gibi daha ciddi durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testi bozuk bulunan DM'lu hastalarda karaciğer yağlanması dışındaki diğer nedenlerin, özellikle viral belirteçlerin araştırılması gereklidir.

#### 5. Nöromusküler Hastalıklar

Çok sık karşılaşılan hastalıklardan birisi musküler distrofilerdir. Özellikle kas bulgularının belirgin olmadığı erken dönemlerde hastalarda transaminazlarda yükselme görülebilir. Yapılacak dikkatli bir muayene ile bunlarda gastroknemius kasında psödohipertrofiyi görmek mümkündür. Kreatin fosfokinazın artmış olduğunun gösterilmesiyle tanı konulur.

#### 6. Amiloidozis

AL ve AA olmak üzere iki tipi vardır. AL primer amiloidoz olup multipl myeloma'da, AA sekonder amiloidoz olup ailesel akdeniz ateşi (FMF) ve kronik inflamatuvar olaylarda görülür.

Sistemik amiloidoz olgularının yaklaşık %50'inde hepatomegali vardır. Amiloidozis'te en sık etkilenen organlar dalak, böbrekler, kalp ve karaciğerdir. Hepatomegali ve proteinüri saptanan kronik hastalıklı her hastada düşünülmelidir.

Hepatik tutulum olan amiloidoz olgularında, hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler vardır. Hepatik amiloidozun tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. ALT ve AST değerleri hafifçe artar ancak normalin 2 katını geçmez. En sık görülen anormallik ALP'in orta derecede artışıdır. Hipoalbuminemi ve protrombin zamanında uzama görülebilir.



Sistemik amiloidoz tanısında karaciğer biyopsisinin tanı değeri yüksektir. Ancak koagülasyon bozukluğu ve diğer vasküler sebeplerden dolayı hemorajik komplikasyon olasılığı vardır bu yönden dikkatli olmak gerekir. Kanama riski varsa duodenal veya rektal biyopsi tercih edilir. Hepatik tutulum sistemik amiloidoz hastalarında ciddi hepatik disfonksiyona ve morbiditeye neden olmaz. Bu nedenle diğer organ tutulumu olan olgularda hepatik tutulum araştırmak için karaciğer biyopsisine nadiren gerek duyulur.

## 7. Beslenme Bozuklukları

Obezite gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan beslenme sorunudur ve karaciğerde çok değişik bulgulara yol açar. Obez bireylerin büyük bir kısmında transaminaz düzeylerinde yükselme vardır. Karaciğer biyopsisi yapıldığında bunlarda en sık steatoz olmak üzere, lipogranuloma, fokal nekrozlar, periportal inflamasyon, Kupffer hücre hiperplazisi, fibrozis ve siroz görülebilir. Transaminazlar %25 olguda yüksek bulunur ve ALT değerleri AST değerlerinden daha yüksektir. ALT yükselmesinin nedeni sitoplazmada yağ depolanmasının olmasıdır. Obezitenin derecesi ve süresiyle cinsiyetin erkek olması şiddeti etkileyen faktörlerdir. Ağırlığın azaltılması ile biyokimyasal ve histolojik anormallikler düzelir. Obez bir kişide biyokimyasal anormallik saptanırsa, başta viral hepatitler olmak üzere diğer ciddi nedenler ekarte edilmelidir. Başka bir nedenin bulunamadığı durumlarda, ultrasonografik inceleme de yağlanmayla uygun ise bu hastaların zayıflatılması sağlanmalıdır. Zayıflamayla birlikte transaminazlar da normale döner.

Obezlerin yanında malnütrisyonlu bireylerde de transaminazlarda yükselme gözlenmektedir. Kwashiorkor başta olmak üzere, marasmik kwashiorkor ve marasmuslu çocuklarda karaciğer fonksiyonlarında bir bozulma dikkati çeker.

Çölyak hastalığında, transaminazlarda yükselme, histolojik olarak kronik hepatit ve hatta siroz gelişebilir. Çölyak hastalığı bazen izole transaminaz yüksekliği ile ilk bulgusunu verebilir. Özellikle çocuklarda açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinde çocuğun persentilleri normal olsa bile akıld

tutulmalı ve ekarte edilmelidir. Çölyak hastalığında karaciğer zedelenmesinin nedeninin aktine karşı yapılan antikolar olduğu sanılmaktadır. Glutensiz diyetle karaciğer bulguları normale dönmektedir.

Son yıllarda kullanımı giderek artan parenteral beslenmeyle birlikte karaciğere ait sorunlar da ön plana çıkmaya başlamıştır. Çocuklarda kolestaz ön plandayken erişkinlerde steatoz hakimdir. Çocuklarda zamanla fibrozis ve siroz gelişebilir. Önlenmesi için en iyi yöntem hastayı en kısa zamanda oral / enteral yolla beslemektir.

## 2. Gastrointestinal Hastalıklar

Karaciğeri etkileyen hepatobiliyer komplikasyonlara yol açan gastrointestinal hastalıklar iki ana başlıkta toplanabilir. Bunlar;

**1. İnflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı):** Enflamatuvar barsak hastalıklarının seyri sırasında; primer sklerozan kolanjit, siroz, kolanjiosellüler kanser, hepatosellüler kanser, yağlı karaciğer, otoimmün hepatit, granülomlar, amiloidoz, karaciğer apsesi ve safra taşları görülebilir

**2. Malabsorbsiyon sendromları:** (Çölyak hastalığı, TROPİKAL sprue, Whipple hastalığı, kistik fibrozis, kronik pankreatitis, kısa barsak sendromu).

## IV. MALİGN HASTALIKLAR

Hepatomegali, sarılık ve asemptomatik transaminaz anormallikleri lösemi, lenfoma, multiple myeloma ve nöroblastomalı hastalarda sıklıkla gözlenir. Karaciğer tutulumu direkt tümoral infiltrasyona, intra / ekstrahepatik obstrüksiyona, kemoterapiye ve malnütrisyonu bağlı olabilir.

Lösemide karaciğer tutulumu çok sıktır. Çocuklarda yaklaşık % 50'sinde hepatosplenomegali görülebilir. Diğer semptomlar olmadan hepatosplenomegali ya da izole karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST - ALT yükselmesi) ile başlayan olgular vardır.

## KAYNAKLAR

1. Gregorry Fitz J. (Çeviri). Akarca US. Şüpheli karaciğer hastalığı olan vakaya yaklaşım. Sivri B, Gönen Ö. (Çeviri Editörleri). In: Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi. Güneş Kitabevi. Ankara 2007:521-36.
2. Dolar E. Karaciğer hastalıklarında klinik ve laboratuvar değerlendirme. In: Klinik Karaciğer Hastalıkları. Nobel & Güneş Kitabevi 2002:3-16.



3. Tezel A, Dökmeçi G, Soylu AR. Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaya yaklaşım. In: Gastroenteroloji. TGV yayını Fersa Matbaacılık/Ankara. 2002;421-33.
4. Joanne C, Laboratory tests. In: Comprehensive Clinical Hepatology. 2nd edition Bacon BR, O'Grady JG, Bisceglie Di AM, Lake JR. China 2006:73-83.
5. Holstege A, Zolinski P, Woidy L, Permanetter W. The patient with unexplained elevated serum liver enzymes. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21:535-50.
6. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342:1266-71.



#### ENFEKSIYON

*Hortus Sanitatis'ten (1491) alınan bu tasvirde gösterildiği gibi, 15. yüzyıl kadar eski bir zamanda böceklerin hastalıkları iletmekle sorumlu olduğu sanılıyordu. National Library of Medicine, Bethesda*