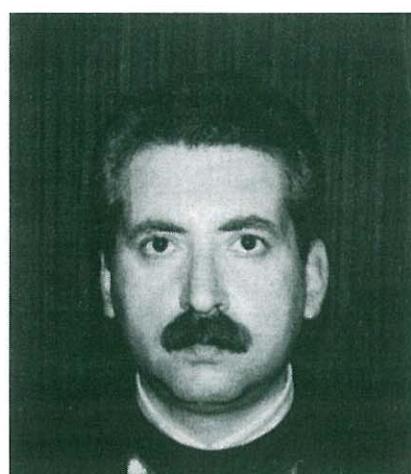


# Karaciğer dışı nedenlere bağlı transaminaz yüksekliği: iki olgu nedeniyle genel bakış

Selçuk ÇAĞSIN, Hakan BOZKAYA, Hülya ÇETINKAYA,  
Dursun Kadir BAHAR, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara



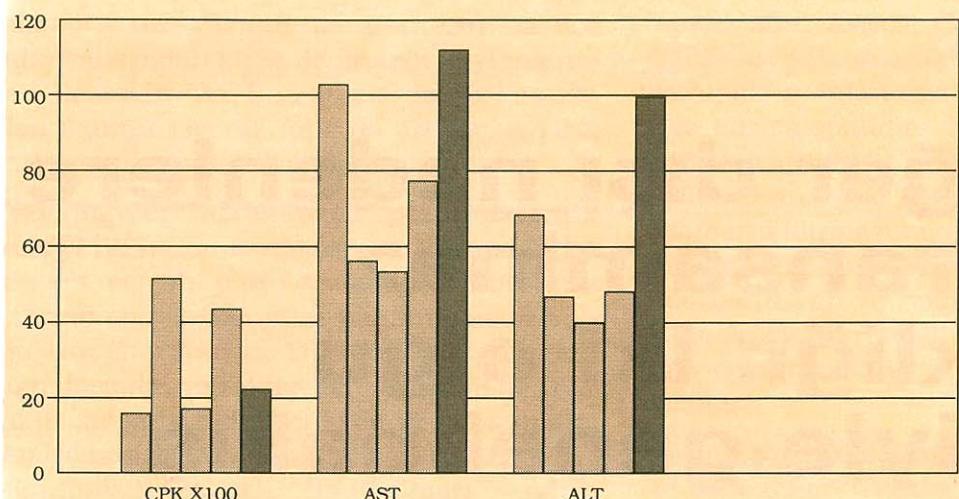
Selçuk ÇAĞSIN

Bugün Gastroenteroloji kliniklerine, gerek polikliniklerden gerekse diğer servislerden konsültasyon amacıyla başvuran bir çok hastada transaminaz düzeylerinde yükseklikler saptanmaktadır. Bazen transaminazlardaki anomal sonuçların bir kısmının nedeni, karaciğer biyopsisini de içine alacak şekilde tanıya yönelik tetkiklerin yapılmasına rağmen tam olarak açıklanamamaktadır.

Hepatosellüler nekrozun derecesini anlayabilmek için birçok serum enziminin düzeyinin ölçümü önerilmiştir. Bu enzimlerden sitozolik olan ve hücrenin mitokondrumunda bulunan Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) en sağlıklı bilgiyi verenlerdir. ALT esas olarak karaciğerde bulunmasına karşın, AST karaciğerle birlikte kalp, böbrek, iskelet kasları beyin ve pankreasda da mevcuttur. Dolayısıyla yukarıda adı geçen organların hastalıklarında da AST seviyelerinde yükseklik görülebilmektedir. Her ne kadar özellikle AST karaciğer dışı bazı hastalıklarda yüksek bulunursa da diğer klinik verilerle birlikte değerlendirildiğinde önem kazanır (1).

Serum transaminaz seviyelerindeki yükseklik genellikle karaciğer harabiyeti veya kas dokusu harabiyetine bağlı oluşmaktadır. Spesifik semptomların varlığı ve kreatin kinaz ve/veya aldolaz değerlerindeki yükseklik, artmış olan enzimlerin kas kaynaklı olduğunu düşündürür (2).

Biz de bu çalışmada karaciğer dışı nedenlere bağlı olarak transaminaz yüksekliği saptanan 2 olguya dayanarak konuyu gözden geçirmek istedik.



**Grafik 1.** Olgunun (Miyopati) tedavi öncesi ve sonrası enzim profili

### Olgı I

Yirmi yaşında kadın hasta Mayıs 1996'da kliniğe kabul edildi. Kliniğe kabulünden üç yıl öncesinden başlayan üst ekstremitelerde güçsüzlük, halsizlik ve mide bulantısı şikayetleri ile 1994 Ekim ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başvurmuş. Bu dönemde yapılan tetkiklerinde transaminazların yüksek olduğu dikkat çeken hastanın karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu hafif kolestaz bulguları saptanmış. Toksik hepatit tanısı ön planda tutulmakla beraber mevcut şikayetlerinin nörolojik kaynaklı olabileceği de düşünülmüş. Nöroloji konsültasyonu sonucu elektro-nöromiyografi (ENMG) yapılmış ve nörolojik bulgular periferik nöropatiyle ilişkilendirilmiş.

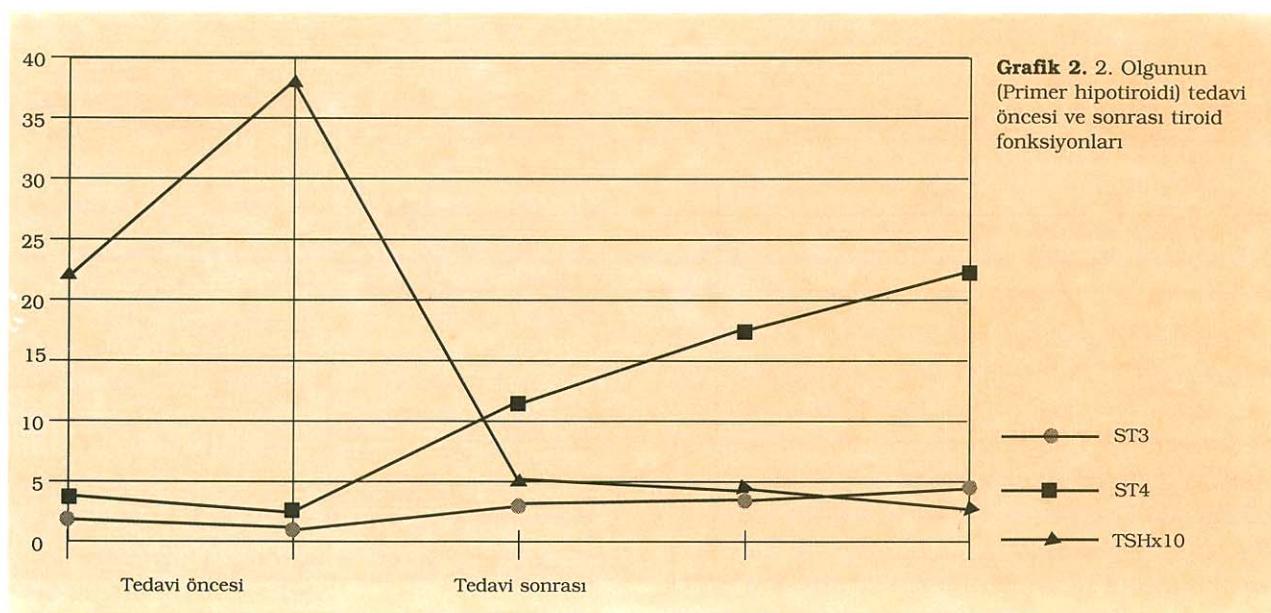
Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmayan ve alışkanlıklarını bulunan hasta'nın yapılan fizik muayenesinde üst ekstremitelerde güç kaybı dışında patoloji yoktu. Laboratuar tetkiklerinde tam kan, sedimentasyon, tam idrar tetkiki normal; AST: 103 U/L, ALT: 69 U/L ve LDH: 217 U/L, kreatin kinaz (CPK) ise 5148 U/L gibi yüksek değerlerde bulundu. Karaciğer hastalığı yönünden araştırılan hastada viral belirteçler ve antinükleer antikor negatifdi; protein elektroforezi ve kantitatif immunglobulin değerleri normaldi. Üst abdomen ultrasonografisi ve özofago-

gastroduodenoskopisi normal olarak değerlendirildi. 1994 de yapılan karaciğer biyopsi örneği patoloji ünitesince yeniden değerlendirildiğinde belirgin bir parankimal patoloji saptanamadı. Transaminazların yanısıra kas enzimi olan CPK deki belirgin yükseklik nedeniyle olası bir miyopati/miyozit tanısı açısından nöroloji ünitesi tarafından değerlendirildi ve hastaya elektronöromiyografi yapıldı. ENMG'de yaygın miyopatik değişiklikler saptanan hastada yapılan kas biyopsisi ile Limb-Girdle muskuler distrofi ile uyumlu kronik miyopati tanısı kondu. 50 mg/gün prednizolon tedavisine alınan hastanın iki aylık izleminde subjektif yakınmalarında belirgin bir azalma olurken CPK da kısmi baskınma, transaminazlarda ise halen yükseklik devam etmekteydi (Grafik 1).

### Olgı II

38 yaşında erkek hasta. Kliniğe kabulünden iki ay öncesinden başlayan bel ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve şişlik, seste kalınlaşma nedeniyle başvuran hastada yapılan tetkikler sırasında ALT, AST, alkalen fosfataz ve GGT düzeylerinde yükseklik saptandı.

Özgeçmiş, soygeçmiş ve alışkanlıklarında özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde dakikada 50-60 arası kalb tepe atımı, minimal pretibial ödem ve konuşma



**Grafik 2.** 2. Olgunun (Primer hipotiroidi) tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonları

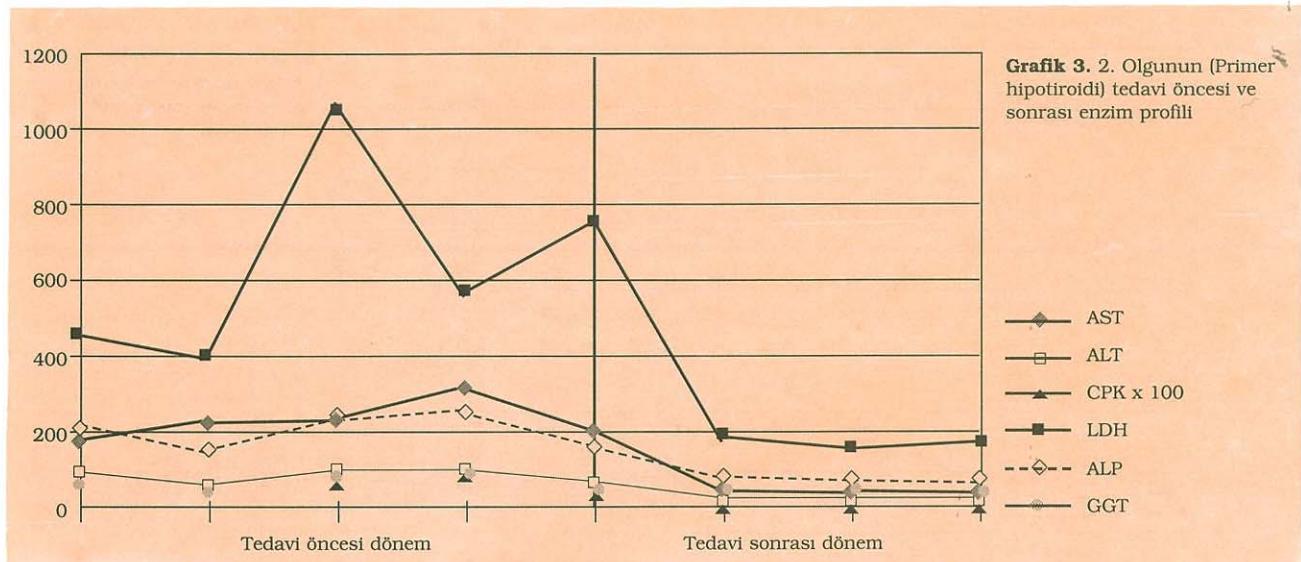
bozukluğu dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan, sedimentasyon, tam idrar normaldi; AST:182 U/L, ALT: 77 U/L ve GGT: 57 U/L, ALP: 209 U/L, LDH: 426 U/L olarak yüksek bulundu. Viral belirteçler negatifdi; protein elektroforezinde hafif poliklonal gammopathi, immunglobulinlerden IgG de hafif artış tespit edilen

hastanın antinükleer antikor testi ve antimitokondrial antikoru negatif bulundu. Olası karaciğer hastalığı yönünden yapılan tetkiklerde kan seruloplazmin ve alfa 1 antitripsin, idrar ve serum bakırı normal, serum demiri düşük; serum demiri bağlama kapasitesi hafif yüksek olarak saptandı. Abdomen ultrasonografisi karaciğer ekosunda artış ve minimal splenomegali şeklinde değerlendirildi.

Endoskopik incelemelerinde özefagus ve fundus varisi saptanmadı; internal hemoroid mevcuttu. Bu sonuçları takiben hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve materyalin histopatolojik incelemesi belirgin kolesterol ve hafif yağlanması şeklinde değerlendirildi. Karaciğer dokusunda bakır boyası negatifdi. Biyokimyasal ve histopatolojik olarak kolesterol bulguları olan hastaya yapılan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) normal bulundu. Şüpheli karaciğer hastalığı etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerden sonuç elde edilememesi ve transaminaz yüksekliğinin LDH yüksekliği ile birlikte bulunması nedeniyle karaciğer dışı bir patoloji, özellikle kas hasarı düşünülerek CPK düzeyi ölçüldü. CPK düzeyi 5110 U/L gibi çok yüksek bir değerde bulundu. Kas hastalığı olasılığı güçlendiren hastada ENMG ve kas biyopsisi gerçekleştirildi. ENMG bulguları normal olmasına

**Tablo 1.** Transaminaz yükseltiğine yol açan karaciğer dışı patolojiler

1. Kas dokusu Hastalıkları
  - Polimyozit
  - Muskuler distrofi
  - Myotonik distrofi
2. Endokrin Hastalıklar
  - Hipotiroidi
  - Hipertiroidi
  - Addison
3. Myokard enfarktüsü
4. Myokarditler
5. Malign hipertermi
6. Güneş çarpması
7. Barsak enfarktüsü
8. Sol atrium miksoması
9. Gluten enteropatisi
10. Yanıklar
11. Aşırı fiziki ekzersizler
12. İntramusküler enjeksiyonlar



**Grafik 3. 2.** Olgunun (Primer hipotiroidi) tedavi öncesi ve sonrası enzim profili

karşın kas biyopsisinde fokal nekroz ve rejenerasyon bulguları elde edildi. Kas kaynaklı olduğu varsayılan transaminaz yüksekliğinin, klinik bulgularla birleştirilince sistemik bir hastalık sonucu olabileceğinin düşündürüldü ve kas hastalığı etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde serbest T3 ve serbest T4'de düşüklük; tiroid stimülün hormon (TSH) düzeyinde ise belirgin yükseklik saptandı. Ayrıca anti-M (tiroid mikrozomal-Ag oto-Ab) ve anti-tiroglobulin antikoru çok yüksek değerlerde bulunarak transaminaz yüksekliğinin otoimmün tiroid hastalığı zemininde ortaya çıkan primer hipotiroidiye bağlı olduğuna karar verildi. Hastaya tedavi olarak 150 µg/ gün tiroïd hormonu (Levatiron) başlandı. Hastanın bir yıllık izleminde tiroid fonksiyon testleri düzeltirken ALT, AST, GGT, ALP, CPK ve LDH değerleri normal sınırlara indi. Hastanın subjektif bulguları kayboldu (Grafik 2 ve 3).

## TARTIŞMA

Transaminazlar karaciğer dışı dokularda da bulunabildiğinden karaciğer hücre hasarından başka nedenlerlede artabilir. Özellikle AST kas dokusu hastalıklarında karaciğerde harabiyet olmadan da yükseltebilmektedir (2) (Tablo 1). Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz arasında sensitivite yönünden çok az farklılık olmasına rağmen ALT'nin karaciğer harabiyeti için daha spesifik, AST'

nin ise kas hastalıkları için spesifik olduğu bilinmektedir (3).

Birinci olgumuzda karaciğer hastalığını düşündürecek klinik ve diğer laboratuar bulguların olmayışı, AST yüksekliğinin ALT yüksekliğine oranla daha belirgin olması, kreatin fosfokinazın çok yüksek değerlerde bulunması ve hastanın üst ekstremitelerinde halısızlık ve kas güçsüzlüğünün mevcut olması nedeniyle, transaminaz yüksekliğinin karaciğer dışı bir nedenle özellikle kas kaynaklı olabileceği düşündürdü. Elektronöromiyografide yaygın myopati bulgularına rastlanan hastaya son basamak olarak biceps brachii kasından biyopsi yapıldı. Limb-Girdle musküler distrofi ile uyumlu gelen sonuçla hastamıza kronik miyopati teşhisi konuldu.

Miyopatiler arasında genetik olmayan primer inflamatuar miyopati olan polimiyozitiste, kreatin kinaz ve aldolaz % 70-75 olguda artarken serum AST seviyeleri %25 vakada yüksek olarak bulunmaktadır. Genetik bir primer miyopati olan musküler distrofide ise AST %15 olguda yükselmektedir (4). Yapılan bir çalışmada 42 klinik miyopati belirtileri olan hastada ve subklinik 11 vakada her iki tip aminotransferaz enzim seviyelerinde yükseklik tesbit edilmiştir. Bu çalışmada AST ve ALT'nin kas harabiyeti ile yüksek korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (5). Genel olarak nekrotizan ve destruktif miyopatilerde

(distrofinopatiler, limb-girdle muskuler distrofi ve inflamatuvar miyopatiler), konjenital yapısal miyopatiler, miyotonik distrofi ve spinal muskuler atrofiye kıyasla daha yüksek transaminaz değerlerine rastlanır (6). Bununla beraber polimiyozitis, musküler distrofi ve miyotonik distrofi gibi kas sistemi hastalıklarında serum kreatin kinaz seviyelerinin yüksekliği serum AST seviyeleri yükseğinden daha sensitif ve spesiftir (4). Musküler distrofide ALT ve AST'nin her ikisinin birlikte artışı her ne kadar kolayca kas dejenerasyonuna bağlanabilese de bazı yazarlar bu hastalarda ALT yüksekliğinin eşlik eden karaciğer hasarına bağlı olabileceğini ileri sürmektedirler (6).

İkinci olgumuzda ise transaminaz seviyelerindeki yüksekliğe gamma glutamyl transferaz ve alkanen fosfataz yüksekliğinin de eşlik etmesi, hafif bir gamapatinin bulunması, abdomen ultrasonografide karaciğer parankim ekosunda artış ve karaciğer histopatolojisinde kolestaz bulgularının varlığı, olguda kronik bir karaciğer hastalığı bulunabileceği şüphesini uyandırdı. Ancak karaciğer hastalığının etiyolojisine yönelik yaptığımız tüm tetkiklerin negatif olması ve hipoalbuminemi olmaksızın periferik ödem varlığı karaciğer dışı sistemik bir başka hastalık olasılığını ortaya çıkardı. Bununla beraber hastada periferik ödeme yol açabilecek bir kalb hastalığı, enteropati ve böbrek hastalığına ait kanıtlar mevcut değildi. Bu noktada dakikada 50-60 olan kalb tepe atımı, sesde kalınlaşma şeklinde konuşma bozukluğu bulguları da dikte alınarak transaminaz yüksekliğinin karaciğer hastalığı dışında kas kaynaklı olabileceği ve kas hastalığının tiroid fonksiyonlarında bir bozuklukla ilişkili olabileceği düşünüldü. Kas enzimleri analiz edilen hastada CPK değerinin çok yüksek değerlerde olduğu görüldü. Bu arada yapılan tiroid fonksiyon testlerinin şiddetli hipotiroidi örneği göstermesi üzerine transaminaz yüksekliğinin primer hipotiroidiye bağlı olarak gelişen miyopati nedeniyle olduğuna karar verildi. Tiroid otoantikorlarındaki belirgin artış, hipotiroidinin otoimmun kaynaklı olduğuna işaret et-

mektedi. Tiroid hormonu replasmanını takiben hastanın 1 yıllık izlemi süresince hipotiroidinin klinik ve biokimyasal parametrelerinin yanısıra ALT, AST, GGT, alkanen fosfataz ve CPK değerlerinde çarpıcı bir düzelleme olduğu ve normal sınırlar içinde seyrettiği gözlandı.

Endokrin hastalıklarda transaminaz yüksekliği olağan olmamakla beraber hipotiroidide bu anormalliklerin bulunduğu iyi bilinmektedir. Bu hastalarda özellikle aspartat aminotransferaz ve kreatin fosfokinazın birlikte yüksek bulunması transaminaz kaynağının kas kökenli olduğunu telkin etmektedir (7). Hipotiroidide kaslardan serbest kalan enzimlere sekonder olarak AST seviyelerinde yükseklik saptanmaktadır (1). Hipotiroidi vakalarının %40-90'ında kreatin fosfokinaz ve laktik dehidrogenaz enzim yüksekliği ile birlikte AST seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (7). Primer hipotiroidi olgularında tiroid hormon replasmani ile transaminaz seviyelerinin hızlı bir şekilde normal değerlere indiği kanıtlanmıştır (8).

Yükselmiş transaminaz seviyeleri hipertiroidide de bulunabilir (7). Hipertiroidinin konjestif kalb yetmezliği ve karaciğer hastalığı bulunmaksızın sarılık, uzamış protrombin zamanı, serum transaminazlarında ve alkanen fosfatazda yükseklikle seyrettiği rapor edilmiştir (1). Serum transaminaz değerlerinde orta derecede bir yükseklik ve silik semptomlar subklinik bir addison hastalığına da işaret edebilir. Bir çalışmada üç subklinik addison hastasında addison tanısı konmadan önce serum transaminazları yüksek bulunmuş ve addison hastalığı için steroid tedavisine başladıkten sonra serum transaminaz değerlerinin normale indiği görülmüş. Bu hastalarda transaminaz yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamamış olmakla beraber hepatik bir neden de saptanamamıştır (7).

Endokrin patolojilerin dışında miyocardla ilgili hastalıklarda (Miyocard enfarktüsü, viral miyokarditis) güneş çarpmalarında, malign hipertermide, ince barsak enfarktüslerinde,

yanıklarda ve intramusküler enjeksiyonlarda da serum transaminaz değerlerinde geçici yükselmeler olmaktadır. Bu durumlarda kreatin kinaz ve LDH'da daha belirgin yükseklikler ortaya çıkar. Sol atrium miksomalarında çizgili kaslara giden birçok küçük emboli nedeniyle AST seviyelerinde yükseklik saptanabilir (4).

Sonuç olarak transaminaz yüksekliği karaciğer hücre harabiyetine bağlı olabileceği gibi

karaciğer dışı nedenlere bağlı da gelişebilir. Bu yüzden ayırıcı tanıda karaciğer dışı nedenleri de akılda tutmak gerekmektedir. Bunlar arasında miyopatiler ve hipotiroidi ilk sırayı almaktadır. Bu nedenle transaminaz yüksekliği ile başvuran hastalarda hastanın klinik bulguları dikkatle değerlendirilmeli ve laboratuar yöntemleri gerektiğinde karaciğer dışı patolojileri de kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Martin P, Freidman LS. Evaluation of abnormal liver function test. The Medical Clinics of America 1996; 80:887-902.
2. King PD. Abnormal liver enzyme levels: Evaluation in asymptomatic patients. Postgraduate Medicine 1991; 80:137-140.
3. Hodgson HTF. Liver Function Tests. Medicine International. 1994; 425-431.
4. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 5 th Edition 1992; 56-61.
5. Fry JM, Allen JG, Sfeijers EJ, Roberts WD. Muscle enzymes in diagnosis of Ovine Weaner nutritional myopathy. Australian Veterinary Journal 71 NO 5 May 1994; 146-150.
6. Zamora S, Adams C, Butzner JD, Machida H, Scott RB. Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular dystrophy: case reports and review of the literature. Can J Gastroenterol 1996; 10:389-393.
7. Subclinical Addison Disease: A cause of persistent abnormalities in transaminase values. Gastroenterology 1995; 109:1324-27.
8. White GH, Walmsley RN: Plasma Enzyme Activities in Primary Hypothyroidism. Clin. Chem.b 30 (2): 323-51984.

İnsan; Kalbi durduğu zaman değil, Unutulduğu zaman ölürl...

Alın yazımı değiştiremem. Ama; İstemediğim kaderede boyun eğemem  
Shakespeare