

# Sarılıklı hastaya yaklaşım ve örnek olgular

Dr. Ersan ÖZASLAN<sup>1</sup>, Dr. Yusuf BAYRAKTAR<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Ünitesi<sup>2</sup>



Dr. Ersan ÖZASLAN

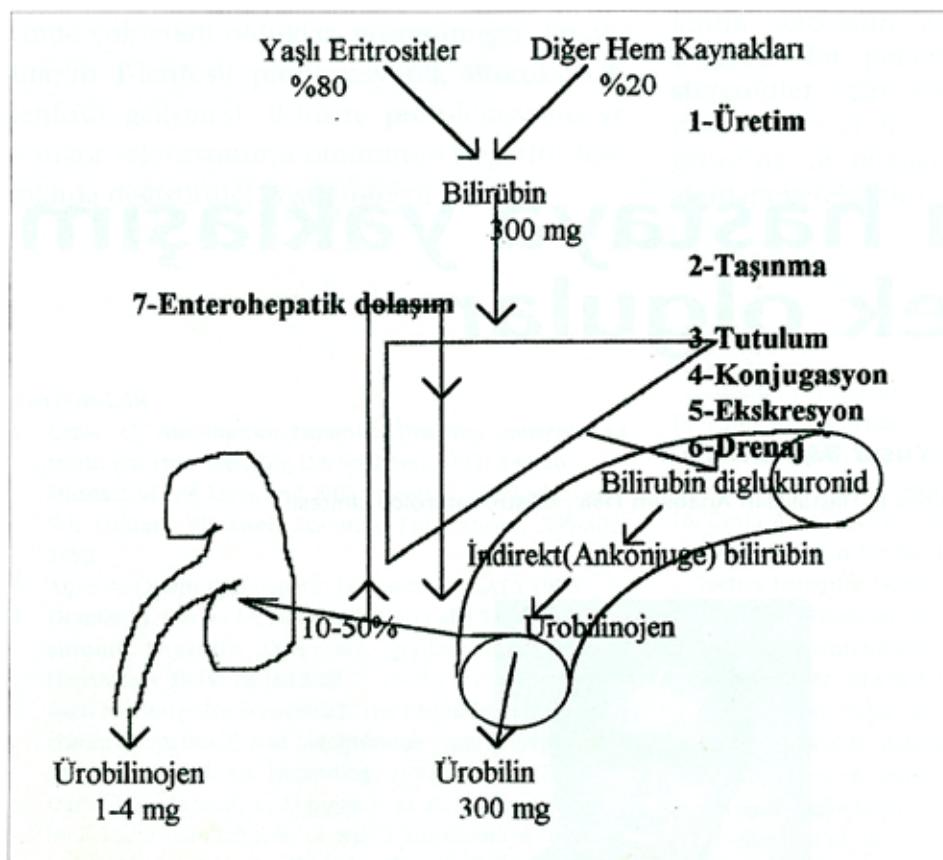


Dr. Yusuf BAYRAKTAR

Sarılıklı hastalar gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastaların ortalama % 10 kadarını oluşturmaktadır. Sarılık, hepatobiliyer sistem hastalıklarının en erken ortaya çıkan bulgularından birisidir, fakat sarılığı olan her hastada neden karaciğer patolojisi değildir. Örneğin, hemolize bağlı sarılıklarda sarılığa yol açan neden karaciğer dışındadır. Diğer bir önemli konu, her karaciğer patolojisi de sarılığa neden olmaz. Örnek olarak karaciğerin yer işgal eden lezyonlarında, karaciğerde hastalık olmasına rağmen sarılık olmayıpabilir. Ayrıca, sarılıkla başvuran hastalarda tanıya ulaşmak bazen sadece öykü, fizik

inceleme ve basit laboratuar testleriyle mümkün olurken, bazen de hem hastayı hem de hekimi zahmete sokan zor ve invazif girişimleri gerektirir, dolayısıyla bu konuda sağlıklı bir yaklaşım için sarılık fizyopatolojisini ve tanıya yönelik adımları iyi bilmek gereklidir. Sarılık serumda artan bilirubinin sklera, deri ve mukoz membranlarda birikmesiyle ortaya çıkar. Bilirubin; hemoglobin, myoglobin, sitokromlar ve birçok respiratuar enzimin yıkılmasından oluşan hem'in son ürünüdür. Sarı renkli ve suda erimeyen bir bileşik olan bilirubin, fizyolojik konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan

Şekil 1. Bilirubin metabolizması



olarak fonksiyon görmesine karşın, vücuttan eliminasyonu yaşam için şarttır. Unkonjuge bilirubin çeşitli aşamalardan geçerek karaciğerde suda eriyen konjuge forma dönüşür. Serum bilirubin düzeyi normalde 0.3-1.2 mg/dL olup, 2-4 mg/dL civarına yükselirse klinik olarak sarılıkla kendini gösterir. Bilirubin pigmenti en fazla elastin içeren (sklera gibi) dokularda bu proteinin bilirubine olan yüksek affinitesi nedeniyle birikir. Serum düzeyindeki minimal yükselmeler ilk olarak dilin frenulumunda saptanabilir. Derinin sarı renk alması yüksek karoten içeren yiyecek alımı, antimalaryal bir ilaç olan kinakrin kullanılması, üremi, dinitrofenol veya pikrik aside maruziyet durumlarında da görülebilir. Bu tür sarılık nedenleri skleralarda ikter olmaması ve serum bilirubinin normal olmasıyla kolaylıkla ayırt edilebilir. Sarılığın tespiti derinin normal rengi, muayene ortamının ışığı ve bilirubin artışının hızına bağlı olarak da değişebilir.

“Hiperbilirubinem” ve “kolestaz” yakından ilişkili, fakat farklı kavramlardır. Hiperbilirubinem sadece serum bilirubinindeki artışı ifade ederken, kolestaz safra oluşumunda veya akımında bozuklukla karakterize olup, hiperbilirubinem ve ek olarak safranın diğer bileşenlerinde artışla (safra asitleri her zaman, alkalen fosfataz ve kolesterol bazen) kendini gösterir (1-6).

## BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin metabolizması (Şekil 1) üretim, taşıınma, hepatosit tarafından tutulum, konjugasyon, ekskresyon, drenaj ve enterohepatik dolaşım olarak 7 aşamada gerçekleşir (1-4).

**Üretim:** Yaklaşık olarak günde 35 g hemoglobin yıkılır ve 300 mg (4 mg/kg/gün) bilirubin meydana gelir. Hem'in % 70-80'i dalak, karaciğer ve kemik iliğinin retiküloendotelyal sisteminde (mononükleer fagositik hücrelerinde) ayrılan ve

---

**Uzamış kolesterolik ve hepatosellüler sarılıklarda bilirubin mono-konjugat oluşur. Bu bileşik albumine kovalent olarak bağlanır ve glomerüllerden filtre edilemez, dolayısıyla idrara çıkmaz; bu durum, idrarda bilirubin testlerinin klinik uygulamasını kısıtlar.**

---

parçalanan yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinin hem kökünden gelir. % 20'lik kısım karaciğerde hemoglobin olmayan sitokrom p-450, myoglobin, respiratuar enzimler ve hem içeren heme-proteinlerden; % 3'ü ise kemik iliği ve dolaşımındaki yeni meydana gelmiş ve olgunlaşmamış eritrositlerin erkenden parçalanmasından (inefektif eritropoëz) ve çok az bir kısmı da intravasküler hemoliz sonucuya oluşur.

**Taşınma:** Oluşan bilirubin unkonjuge (indirekt) formdadır ve polar olmayan, yani yalda çözünür niteliktedir. İndirekt bilirubin serumda albumine bağlanarak taşınır. Bu bağlanma yenidoğanın immatür beyin dokusunu bilirubinin toksik etkisinden korur. Sulfonamid ve salisilat grubu ilaçlar albumine bağlanmak için bilirubinle yarışmak suretiyle yenidoğanda kernikterus riskini artırırlar.

**Tutulum:** Dolaşımındaki albumin-indirekt bilirubin kompleksi karaciğere gelir ve hepatik sinüzoidleri döşeyen endotel hücrelerinin geniş pencerelerinden geçerek hepatosit bazolateral membranına ulaşır. Daha sonra bilirubin membranı doygunlaşabilen, "taşıcı-aracılığıyla transport" sistemi sayesinde hepatosit sitoplazmasına alınır. Bu sistem sadece bilirubine özgüdür ve safra asitleri için ayrı bir taşıyıcı sistem vardır. Ayrıca, bu sistem iki yönlüdür, yani hepatosit içine alınan bilirubin tekrar sinüzoidal boşluğa dönebilir. Hepatosit sitoplazmasındaki glutation S-transferaz B (ligandin) bilirubine reversibl olarak bağlanmak suretiyle hücre içine alınmış olan bilirubinin geri çıkışını engeller ve bilirubini konuge edileceği yer olan mikrozoma getirir.

**Konjugasyon:** Bilirubinin hepatositlerden safra kanallarına ekskresyonu için glukuronid haline dönüşmesi zorunludur. İndirekt bilirubin mikrozomlardaki (düz ve kaba endoplazmik retikulum) UDP-glukuronil transferaz enzimi sayesinde bilirubin monoglukoronid ve diglukuronide dönüşerek suda erir hale gelir. Konjugasyon işlemi sonucunda oluşan bileşiklerin % 80'i bilirubin diglukuronid for-

mundadır. Uzamış kolesterolik ve hepatosellüler sarılıklarda, üçüncü bir bilirubin bileşiği olan bilirubin mono-konjugat oluşur. Bu bileşik albumine kovalent olarak bağlanır ve glomerüllerden filtre edilemez, dolayısıyla idrara çıkmaz, bu durum idrarda bilirubin testlerinin klinik uygulamasını kısıtlar.

**Ekskresyon:** Konjuge (direkt) bilirubinin kanaliküle ekskresyonu enerji gerektiren bir işlemle olur ve bu basamak bilirubinin plazmadan safraya geçişinde hız-kısıtlayııcı olan aşamadır. Bu yüzden hepatosellüler hastalıklarda bilirubinin ekskresyonu, uptake ve konjugasyona göre daha bozulmuş olduğu için oluşan konjuge bilirubin hücre içinde birikir ve sinüzoidlere geri çikarak sonuça kandaki düzeyi yükselir.

**Drenaj:** Konjuge bilirubin safra kanaliküline ekskrete edildikten sonra gittikçe genişleyen intrahepatik safra kanallarından geçip, ekstrahepatik safra kanalları ve safra kesesine ulaşır. Sonuça safra içinde duodenuma geçer. Drenaj aşamasında -safra yollarının gros bir anatomi lezyonla veya geçirgenliğin patolojik olarak artması suretiyle- engellenme sonuça sadece bilirubinde değil, ek olarak safranın diğer bileşenlerinde de artışla karakterize olan "kolestaz"la sonuçlanır.

**Enterohepatik dolaşım:** Konjuge bilirubin ince barsaklar boyunca emilime uğramadan distal ince barsak ve kolona ulaşır ve burada bakteriyel beta-glukuronidazlar ile unkonjuge bilirubin ve bir seri renksiz bileşikten oluşan ürobilinojenlere çevrilir. Oluşan ürünler ileumdan emilerek büyük kısmı karaciğere gelir ve tekrar ekskrete edilir. Az bir miktarda ürobilinojen ise idrarla atılır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda (alkolik hepatit, ateş, kalp yetmezliği, viral hepatitis erken evresi) tekrar ekskresyonun azalmasıyla ürobilinojenin çoğu idrara geçer (ürobilinojenüri). Ayrıca ürobilinojenlerin bir kısmı kolonda gaytaya rengini veren ürobiline metabolize olur (1-4).

**Genel olarak,  
hepatik ve kolestatik sarılık nedenleri arasında  
az veya çok bir içege geçiş vardır.**

### SARILIK SINIFLANDIRMASI

Anatomik olarak sınıflandırma prehepatik, hepatik ve kolestatik şeklindedir. Prehepatik nedenler bilirubinin karaciğere ulaşmadan önceki üretim ve taşınma aşamalarıyla ilgilidir. İndirekt bilirubin artar, serum transaminazları ve alkanen fosfataz normaldir. İdrarda ürobilinojen görülmez.

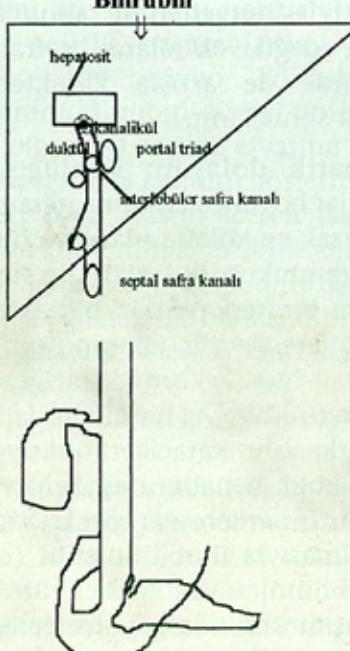
Hepatik nedenler tutulum, konjugasyon, ekskresyon ve drenaj aşamalarıyla ilgilidir. Nedene göre predominan olarak artan bilirubin formu değişir, hastalığın akut veya kronik oluşuna göre eşlik eden transaminaz artışı (sıklıkla normalin 5 katından fazla), albuminde

düşme, koagulasyon faktörlerinde azalma görülür. Alkanen fosfatazda hafif bir artış (normalin 2-3 katından az) vardır. Hastada altta yatan patolojinin derecesine bağlı olarak hafif bir yorgunluktan, asit, ödem, konfüzyon veya hepatik komaya kadar varan çok farklı bir klinik tablo görülebilir.

Kolestatik nedenler ise esas olarak drenaj aşamasını ilgilendirir, fakat ekskresyon aşamasındaki bozukluklara da hafif bir kolestaz eşlik edebilir. Direkt bilirubin, safra asitleri ve kolesterol artar. Transaminazlar hafif veya orta derecede bir artış gösterirken (normalin 2-3 katından az), alkanen fosfataz belirgin olarak artmıştır (normalin 3-5 katından fazla). Klinik

**Tablo 1. Sarılık sınıflandırması**

ANATOMİK	Hemoglobin	PATOFİZYOLOJİ	BİLİRUBİN	KLİNİK
PREHEPATİK	↓	üretim	indirekt	nonobstrüktif (=medikal)
HEPATİK	↓	taşınma	indirekt	"
	hepatosit	tutulum	indirekt	"
	hepatosit	konjugasyon	indirekt	"
	ekskresyon	eksksyon	direkt	"
	duktus	drenaj	direkt	nonobstrüktif
	portal triad	intrahepatik		akut
	interlobüler safra kanalı			veya
	septal safra kanalı			kronik
KOLESTATİK (İNTRA EKSTRA HEPATİK)				
		drenaj ekstrahepatik	direkt	obstrüktif (=cerrahi) benign veya malign
		enterohepatik	indirekt	nonobstrüktif



**Tablo 2.** Sarılık nedenleri

<i>Patofizyolojik adım</i>	<i>Predominan artan bilirubin tipi</i>	<i>Neden</i>
<b>1. İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ</b>		
Üretim	İndirekt	<p>A. Bilirubinin fazla üretimi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Eritrosit yıkımı           <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Konjenital hemolitik anemiler</li> <li>b) Kazanılmış hemolitik anemiler</li> </ul> </li> <li>2) İneffektif eritropoiez</li> <li>3) Eritrosit ekstravazasyonu</li> </ul>
Taşınma	İndirekt	B. Bilirubinin karaciğere taşınmasında bozukluk
Tutulum	İndirekt	<p>C. Bilirubinin karaciğer hücrelerince tutulumunda bozukluk</p> <p>D. Konjenital indirekt hiperbilirubinemiler</p>
Tutulum+konj konjugasyon	İndirekt	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Gilbert sendromu</li> <li>2) Crigler-Najar tip 1-2</li> </ul>
Enterohepatik dolasım	İndirekt	E. Bilirubinin enterohepatik dolasımının bozukluğu
<b>2- DİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ</b>		
Ekskresyon	Direkt	<p>A. Konjenital direkt hiperbilirubinemiler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Rotor sendromu</li> <li>2) Dubin-Johnson sendromu</li> </ul>
Ekskresyon	Direkt	B. Diffüz hepatosellüler hastalıklar
Drenaj	Direkt	C. Kolestaz
Ekskre+drenaj	Direkt	D. İnfiltratif karaciğer hastalıkları

olarak kaşıntı ve sarılık ön plandadır ve hasta iyi görünümde dir.

Genel olarak hepatik ve kolesterolik sarılık nedenleri arasında az veya çok bir içege geçiş vardır. Sarılığın eskiden daha çok kullanılan tedavi şekline göre medikal veya cerrahi olarak sınıflandırması, bugün klinik olarak obstrüktif olmayan (=medikal) veya obstrüktif (=cerrahi) şeklinde kullanılmaktadır. Buna gerekçe olarak ise koledokolityazis gibi önceden cerrahiyle tedavi edilen sarılık nedenlerinin bugün endoskopik veya perkütan cerrahi olmayan metodlarla tedavisi gösterilmektedir. Oldukça çok sayıda ve karmaşık olan sarılık nedenleri ve sınıflandırması anatomi, patofizyolojik, bilirubin tipine göre ve klinik olarak karşılıklı eşdeğerleri ile Tablo 1'de verilmiştir (1-4). Konuya anlatırken ise pratikliği ve kullanım

kolaylığı nedeniyle, artan bilirubin tipine göre yapılan sınıflandırma esas alınacaktır (Tablo 2).

## SARILIK NEDENLERİ

Sarılık nedenleri, predominan olarak artan bilirubin tipi ve eşlik eden patofizyolojik aşama Tablo 2'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi ekskresyon ve drenaj aşamasındaki bozukluklar direkt hiperbilirubinemiye yol açmaktadır, bilirubin metabolizmasının diğer aşamalarında ise indirekt hiperbilirubinemi görülmektedir (1-4).

### INDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ

İndirekt bilirubin yüksekliği fazla üretim, bilirubinin karaciğere taşınmasında veya alınmasında bozukluk veya konjenital hastalıklar nedeniyle olmaktadır.

---

## Kalp yetmezliği, hastanede yatan hastalardaki indirekt hiperbilirubineminin en sık nedenidir.

---

### A. Bilirubinin Fazla Üretimi

1. Eritrosit yıkımı: Fazla üretimin en sık nedeni eritrosit yıkımının arttığı konjenital veya sonradan kazanılmış hemolitik anemilerdir.

Konjenital hemolitik anemiler: (1) eritrosit membran defektleri: sferositoz, eliptositoz, abetalipoproteinemi, (2) enzim defektleri: piruvat kinaz eksikliği, glukoz-6-fosfat dehidroge-naz eksikliği, (3) globin yapısında veya sentezinde defekt: orak hücreli anemi, talassemi.

Kazanılmış hemolitik anemiler: (1)immün hemolitik anemiler: kan transfüzyonu, ilaç reaksiyonu veya malign hastalıklarda antikor oluşması, paroksismal soğuk hemoglobinüri, (2) mikroanjiyopatik hemolitik anemi: protez kalp kapaklarına bağlı, dissemine intravasküler koagulasyon, hemolitik üremik sendrom, (3) direkt eritrosit hasarı: kimyasal madde, ısı, hemodiyalizdeki gibi fiziksel hasar, (4) paroksismal nokturnal hemoglobinüri, (5) hipofosfatemii gibi metabolik bozukluklar.

Hemoliz genel olarak kronik bir süreçte olur ve serum bilirubin düzeyi 4-5 mg/dL'yi geçmez. Fakat, akut hemolizde veya eşlik eden renal ya da hepatobiliyer sistem hastlığında bilirubin düzeyi çok yükselir. Örnek olarak, orak hücreli anemide eşlik eden masif akut hemoliz, karaciğer hastlığı (transfüzyona bağlı hepatit veya koledokolityazis), veya böbrek yetmezliği olduğunda ileri derecede artmış bilirubin saptanır. Yeri gelmişken, kronik hemolitik hastalıklarda kalsiyum bilirubinat taşlarına bağlı kolelitiyazisin sık görüldüğünü belirtmek gerekir.

2. İneffektif eritropoez: Kemik iliğinde olgunlaşmadan yıkılan eritrositlerden gelen bilirubin yükü hafif derecede bir sarılığa neden olur (şant hiperbilirubinemisi). İneffektif eritropoez, pernisiyöz anemi, ağır demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, eritropoietik porfir ve kurşun zehirlenmesinde görülür.

3. Eritrosit ekstravazasyonu: Femur kırıkları, retroperitoneal hematoma gibi durumlarda

damar dışına geçmiş kanın reabsorpsiyonu sırasında artmış olan bilirubin yükü sarılıkla sonuçlanabilir. Klinik olarak damar dışına çıkan kanın miktarını tam olarak belirlemek mümkün olmasa da, 500 mL kan ortalama 2500 mg bilirubin oluşumuna neden olur. Büyük hematomların rezorpsiyonu süresince 7-10 güne yakın serum bilirubininin 3-10 mg/dL düzeyine yükseldiği belirlenmiştir.

### B. Bilirubinin Karaciğere Taşınmasında Bozukluk

İndirekt bilirubin suda erimez ve albumine bağlanmış olarak karaciğere gelir. Sağ kalp yetmezliğinde kanda dolaşım süresi uzadığından, karaciğere taşınması bozulur ve hiperbilirubinemii olur. Kalp yetmezliği hastanede yatan hastalardaki indirekt hiperbilirubinemisinin en sık nedenidir.

Spontan olmuş (siroz) veya cerrahi porto-kaval şantlar yine aynı nedenle kanın karaciğere taşınmasını azaltarak hiperbilirubinemeye yol açarlar.

Sülfonamid, salisilat gibi ilaçların kullanımı ve sistemik asidozda ise bilirubinin albumine bağlanması engellenir ve karaciğere ulaşan miktarı azalarak sonuçta hiperbilirubinemii olur.

### C. Bilirubinin Karaciğere Alınmasında Bozukluk

Hepatosit membranına ulaşan bilirubin membranındaki taşıyıcı sistem aracılığı ile içeri girer ve sitoplazmadaki ligandin sayesinde geri diffüzyonu engellenir. Bu adımlardaki bozukluk hiperbilirubinemii ile sonuçlanır: (1) Organik anyonlar veya ilaçlar (kontrast madde, BSP, rifampisin), (2) Gilbert sendromu: esas patoloji bilirubinin karaciğere alınmasındaki bozukluk olup, ayrıca parsiyel bir konjugasyon defekti de vardır.

### D. Konjenital İndirekt Hiperbilirubinemiler

İndirekt bilirubin yüksekliğinin konjenital nedenleri Gilbert sendromu ve Crigler-Najar tip 1 ve 2'dir. Bu sendromların özelliklerine ait

## Gilbert sendromu toplumdaki indirekt hiperbilirubineminin en sık nedenidir (% 3-7; ortalama % 5).

ayrıntılı bilgi Tablo 3'de verilmiştir (6).

Gilbert sendromu toplumdaki indirekt hiperbilirubineminin en sık nedenidir (% 3-7; ortalama % 5). Otozomal dominant geçen ve erkeklerde sık görülen bu hastalık (erkek/kadın=4/1) ilk kez genç yaşta bulgu verir, çoğu zaman da ömür boyu bulgu vermez. Klinik olarak eşlik eden şikayetin olmadığı veya halsizlik gibi non-spesifik semptomların eşlik ettiği, hafif, kronik, fluktasyonlarla seyreden, açlık, stres, ateşli

hastalıklarda, alkol kullanımı, menstrüasyon öncesi dönemde artan serum bilirubin düzeyleriyle karakterizedir (serum bilirubini 1.5-6 mg/dL, genellikle <4 mg/dL). İzole indirekt bilirubin yükselmeleri en az üç kez gösterilmeden Gilbert lehine yorumlanmamalıdır. Tanı kesinleştirmek için, 24-48 saat boyunca uygulanan 400 kalorilik düşük kalorili diyet veya intravenöz 50 mg nikotinik asit sonrası bilirubin düzeyinde 2-3 katlık artışı saptamak gereklidir.

**Tablo 3.** Gilbert ve Crigler-Najar sendromları

	<i>Gilbert sendromu</i>	<i>Crigler-Najar Tip 1</i>	<i>Crigler-Najar Tip 2</i>
Plazma bilirubin (mg/dL)	Total<4 hemoliz veya açlık yoksa direkt<totalin %10'u	Total 18-50 (>20) direkt<totalin %10'u	Total 6-45 (<20) direkt<totalin %10'u
Rutin karaciğer testleri	Normal	Normal	Normal
Eşlik eden hemoliz	Hastaların yarısında hafif hemoliz vardır.	Yok	Yok
Plazma BSP kinetiği	Bazı hastalarda anormal (45. dk'da retansiyon<%15	Normal	Normal
Oral kolesistografi	Normal	Normal	Normal
Karaciğer morfolojisi	Normal	Normal	Normal
Bilirubin metabolizmasındaki defekt	a) Glukuronil transferaz aktivitesinde azalma b) azalmış uptake	Glukuronil transferaz enzimi yok	Glukuronil transferaz enzimi çok azalmış veya yok
Hiperbilirubineminin ortaya çıktıiği yaşı	Değişken, sıklıkla genç yaşta	Doğumdan 1-3 gün sonra	Doğumdan sonraki 1 yıl içinde, nadiren geç
Semptom	Nonspesifik veya yok	Kernikterus	Yok
Muayene bulgusu	Nadir, sklerada sarılık	Sarılık, kernikterus bulguları	Sarılık, kernikterus nadir
İnsidans	< %7	Çok nadir (200 vaka)	Nadir
Genetik geçiş	Otozomal dominant	Otozomal resesif	Otozomal dominant
Tanı	Klinik ve lab Açlık, nikotinik asit testi KC biyopsisi gerekmek.	Klinik ve lab Fenobarbitale cevap yok	Klinik ve lab Fenobarbitale cevap var
Tedavi	Gerekmez	Transplant faydasız	Gerekirse fenobarbital
Prognoz	Normal	Infantil çağda ölüm	Genellikle normal

**Tablo 4.** Dubin-Johnson ve Rotor sendromları

	<i>Dubin-Johnson sendromu</i>	<i>Rotor sendromu</i>
Tanımlanma tarihi	1954	1948
Karaciğerin görünümü	Siyah	Normal
Karaciğer histolojisi	Sentrilobuler koyu renkli pigment artışı	Normal
Serum bilirubini	2-5 mg/dL, nadiren 25 mg/dL'ye kadar yüksek, % 60'ı direkt	2-5 mg/dL, nadiren 25 mg/dL'ye kadar yüksek, % 60'ı direkt
Rutin KC testleri	Normal	Normal
Oral kolesistografi	Safra kesesi görüntülenemez	Safra kesesi görüntülenir
Serum safra asitleri	Normal	Normal
45. dk BSP retansiyonu	Normal veya hafif artmış, 90-120. dk'da ikinci artış	Artmış
BSP maksimum transportu	Belirgin azalmış	Hafif azalmış
BSP depo kapasitesi	Normal	Azalmış
İdrar koproporfirin atılımı	Normal	Belirgin artmış
Patofizyolojik neden	Konjugen organik anyonların biliyer ekskresyonunda bozulma?	Ekskresyonda bozulma? Depolamada bozulma?
Hiperbilirubineminin ortaya çıktıği yaş	Değişken (0-70 yaş), genellikle genç yaşta (gебelik, oral kontraseptif)	Değişken, genellikle çocuk
Semptom	Nonspesifik veya yok	Nonspesifik veya yok
Muayene bulgusu	Sarılık, nadiren hepatomegalı	Sarılık
Tedavi	Gerekmez, östrojenden kaçınmalıdır.	Gerekmez
Prognoz	İyi	İyi
İnsidans	Nadir	Nadir
Genetik geçiş	Otozomal resesif	Otozomal resesif

#### E. Bilirubinin Enterohepatik Dolaşımının Bozukluğu

Direkt bilirubin barsaklara ulaştığında hidrolize edilerek indirekt forma dönüşür ve sonrasında bakterilerin etkisiyle ürobilinojen oluşur. Bakteriyel etkinin engellendiği durumlarda, indirekt bilirubin emilerek kan düzeyi yükselir. Yenidoğanda barsak florاسının yetersizliği ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu yolla indirekt hiperbilirubinemeye neden olur.

#### DİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ

Direkt bilirubin yüksekliği ekskresyon ve drenaj aşamalarını ilgilendiren patolojilerde görülür. Ekskresyon kanaliküler membranda aktif olarak

bir taşıyıcı sistem aracılığı ile yürütülür. Ekskresyon olayı hepatosellüler hastalıklarda veya biyokimyasal defektlerle bağlı olarak bozulabilir. Konjenital nedenlere bağlı (Dubin-Johnson ve Rotor sendromu; Tablo 4) ekskresyon bozuklığında izole (=pür) direkt hiperbilirubinem varır, yanı kolestaz veya transaminaz artışı olmaz. Ekskresyon bozukluğunun en sık nedeni hepatosellüler hastalıklardır ve bu durumda -bilirubinle birlikte safra asitlerinin de ekskresyonu az veya çok etkilendiği için- çoğu zaman hafif derecede kolestaz da eşlik eder. Direkt hiperbilirubineminin diğer nedeni olan drenaj bozukluklarında ise ister intrahepatik, ister ekstrahepatik olsun kolestaz da tabloya eşlik eder.

---

**A**kut hepatosellüler hastalıkların en sık nedenleri; viral hepatitler, ilaç toksisitesi (doza bağımlı veya idiyosinkratik toksisite) ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarıdır.

---

#### **A. Konjenital Direkt Hiperbilirubinemiler**

Nadir görülen bu nedenler ve ayrıntılı özellikleri Tablo 4'de verilmiştir (7).

#### **B. Diffüz Hepatosellüler Hastalıklar**

Esasen bütün diffüz hepatosellüler hastalıklarda sarılık görülebilir. Klinik bulgular alta yatan spesifik nedene ve sürecin akut veya kronik oluşuna göre değişir (Tablo 5). Akut hastalıkların çoğunda vital metabolik fonksiyonların bozulması, mitokondri veya lizozom gibi organellerin hasarı veya plazma membranını etkileyen direkt bir hasar vardır. Klinik bulgular spesifik nedene ve hepatosit hasarının derecesine bağlı olarak geniş bir spektrum gösterir. Akut hepatosellüler hastalıklardaki serum enzim profili, transaminazlarda belirgin artış (ALT ve AST normalin 5 katından fazla) ve alkalen fosfatazda hafif bir artışla (ALP normalin 2-3 katı) karakterizedir. Hastalık ayrıca koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalma nedeniyle protrombin zamanı uzar ve glukoneogenezin bozulması hipoglisemiye neden olur. Akut hepatosellüler hastalıkların en sık nedenleri viral hepatitler, ilaç toksisitesi (asetaminofen gibi doza bağımlı veya birçok ilacın yaptığı idiyosinkratik toksisite) ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarıdır. Alkolik hepatitte transaminaz düzeyleri 300 IU/L'nin altında ve AST/ALT $>2$  iken akut viral hepatitte transaminaz düzeyleri 300 IU/L'nin üzerinde ve AST/ALT $\leq1$ 'dir.

Kronik diffüz hepatosellüler hastalıklar hepatositteki direk hasarla birlikte karaciğerin

yapısında fibrozise bağlı değişikliklerin oluşuya karakterizedir. Serum enzimlerinin analizi kronik karaciğer hastalığının nedenini belirlemeye çok az bilgi verir. Etyolojide kronik hepatitler, siroz ve çeşitli metabolik hastalıklar vardır. Kronik hepatit nedenleri otoimmün, viral (B, C, B+D) veya kronik ilaç kullanımıdır (metildopa, izonyazid, nitrofurantoin vs). Siroza yol açan hastalıklar ise sıklıkla viral hepatit, alkolik hepatit, kriptojenik; daha az sıklıkla hemakromatozis, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi nedenlerdir. Sirozdaki sarılığın derecesi öncelikle alta yatan hastalığa bağlı süregelen hepatosit hasarının şiddetine bağlıdır ve inaktif sirozlu hastalarda normal veya hafif artmış bilirubin düzeyleri gözlenir.

#### **C. Kolestaz**

Kolestaz, hepatosit bazolateral membranından duodenuma kadar olan bölgede safra akımının engellenmesiyle oluşan sendromdur. Karaciğer hücrende konjuge edilmiş bilirubin karaciğer hücreinden kanalikül içine safra içinde diğer safra elemanları olan safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler, proteinler, elektrolitler ve su ile birlikte sekrete edilir. Karaciğer hücrende bulunan Golgi cisimciği, lizozomlar, mikrotübüler ve hücreler arasındaki kanalikül membranı safra sekresyon ünitesini oluştururlar. Safrayı kan dolaşımından ayıran iki hepatositin birleştiği yere ise "tight junction" adı verilir. Safra kanalikül membranı Mg<sup>2+</sup> ATPaz, Na-K ATPaz ve fosfolipid içerir. Safra sekresyonu safra tuzlarına bağlı aktif bir mekanizma ile başlar ve organik anyonlar, su ve

**Tablo 5. Diffüz hepatosellüler hastalıklar**

<b>Akut</b>	<b>Kronik</b>
Viral hepatit	Kronik hepatit
İlaç toksisitesi	Siroz
Alkole bağlı hastalıklar	Metabolik hastalıklar

---

**E**kskresyon bozukluğunun en sık nedeni hepatosellüler hastalıklarıdır.

---

**Tablo 6.** Kolestaz mekanizmaları

Membran lipid/sivilik oranı	Değişmiş
Na-K-ATPaz ve diğer taşıyıcılar	Inhibe
"Cytoskeleton" (hücrenin temel yapısı)	Bozulmuş
Kanalikül yapısı (membran, tight junction)	Bozulmuş
Safra kanalı	Tıkalı

safra pigmentleri kanalikül içine salınırlar. Erişkin bir insanda günlük safra akımı 600 mL'dir. Bunun 225 mL'si safra asitlerine bağımlı, 225 mL'si safra asitlerinden bağımsız, 150 mL'si ise duktuler kaynaklıdır. Kolestaz, asemptomatik biyokimyasal bir anormallikten kaçınılabilir, sarsılık, karaciğer yetmezliği ve hatta ölümé kadar uzanabilen geniş bir klinik spektrum gösterebilir. Karaciğer biyopsisinde safra pigmentlerinin hepatositlerde, safra kanallarında veya her ikisinde birden depolandığı görülür. Kolestazdaki temel bozukluk safra sekresyonunda engellenmedir (olestaz için öngörülen mekanizmalar Tablo 6'da verilmişdir). Bu engellenmenin nedeni ister hepatositlerde, isterse safra yollarında (mekanik obstrüksiyon) olsun, takiben gelişen patofizyolojik süreçteki olaylar aynıdır. Normalde safra içine salınması gereken solütler karaciğer hücrelerinde birikir ve hücre içi fonksiyonları bozar. Bu solütlerden kolestazı belirlemeye en duyarlı olan safra asitleridir. Safra asitlerinin serumdaki düzeyi bilirubin henüz normalken bile artmış bulunur.

**Tablo 8.** İlaçlara bağlı kolestaz mekanizmaları**İntrahepatik**

1. Hepatosellüler (bkz. Tablo 9)
  - a) Pür kolestaz (seks steroid hormonları..)
  - b) Kolestatik hepatit (fenotiyazinler..)
2. Duktuler veya duktal (ilaca bağlı kolanjiopati)
   
(bkz. Tablo 10)
  - a) Akut
  - b) Duktopeninin eşlik ettiği uzamış

**Ekstrahepatik**

- Sklerozan kolanjit
- İlac'a bağlı kolelitiyazis

**Tablo 7.** İntrahepatik kolestaz nedenleri**İlaçlar ve toksinler****Hepatosellüler hastalıklar**

Viral hepatit

Alkole bağlı karaciğer hastalıkları

**Familial**

Gebeliğin idiyopatik kolestazı

Benign rekürren idiyopatik kolestaz

Familiyal intrahepatik kolestaz

**İmmüโนlojik karaciğer hastalıkları**

Primer biliyer siroz

Intrahepatik primer sklerozan kolanjit

**Kistik karaciğer hastalıkları****Ekstrahepatik bakteriyel enfeksiyonlar****Parenental beslenme****Malignansi**

Hodgkin hastalığı

Hipernefroma

**Postoperatif kolestaz**

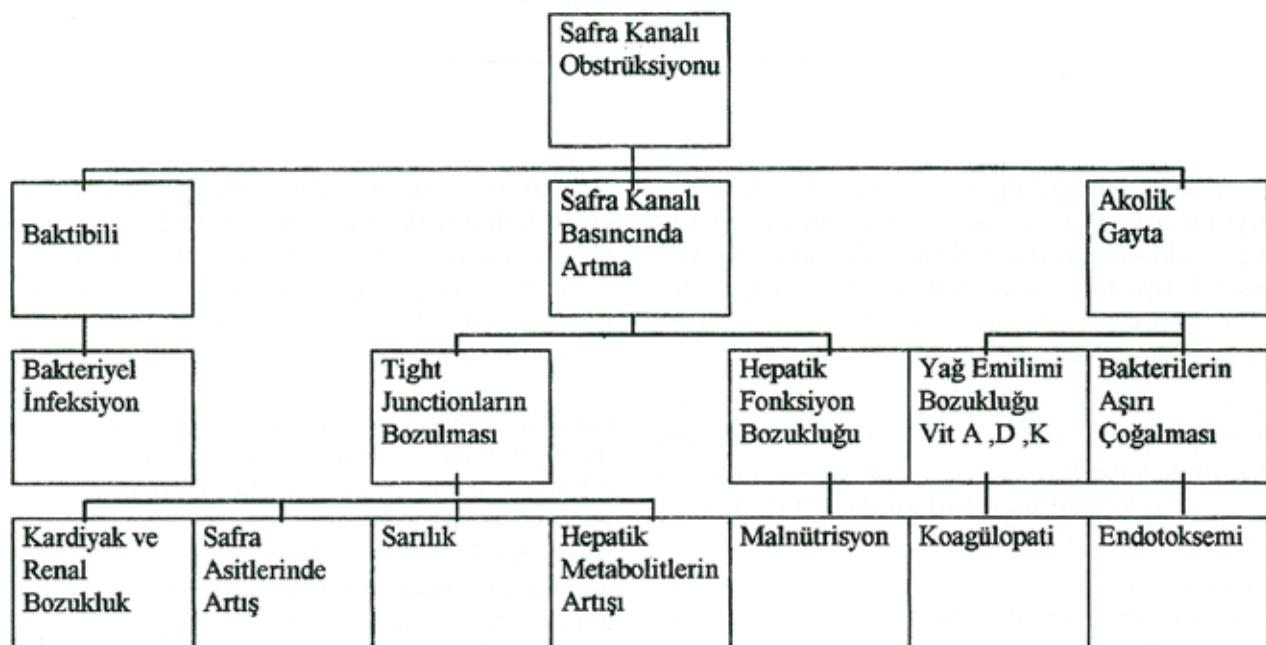
Biyokimyasal incelemelerde ayrıca alkalen fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz, 5'-nukleotidaz ve lösün aminopeptidaz artmıştır. Kolestaz nedenleri intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ayrı grupta anlatılacaktır; ayrıca, kolestaza ait komplikasyonlar Şekil 2'de verilmiştir.

**İNTRAHEPATİK KOLESTAZ**

Intrahepatik kolestaz hepatosit mikrozonunun distalinden majör safra yollarının proksimaline uzanan bölgeyi etkileyen patolojilerde görülür. Patolojik, klinik ve biyokimyasal özellikleri ekstrahepatik kolestaza benzerlik gösterir (sarsılık, ateş, kilo kaybı, kaçınılabilir artış, transaminazlarda hafif veya orta derecede artış, kolesterol artışı). Fakat intrahepatik safra yolları dilatasyonu, febril kolanjit, ağrılı hepatomegali gibi ekstrahepatik obstrüksiyon bulguları görülmeyez. İntrahepatik kolestaz nedenleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

**İlaçlar ve toksinler:** İntrahepatik kolestazın en sık nedeni ilaçlardır. İlaçlara bağlı kolestaz üç ayrı mekanizma ile oluşabilir (Tablo 8).

Şekil 2. Kolestaz komplikasyonları (8, 9)



Bunların ilk ikisi intrahepatik kolestaz nedenidir. Birincisi, hepatositin safra sekresyonunda bozukluklarla karakterize hepatosellüler kolestazdır. Bu durum "pür kolestaz" ve hepatosellüler hasarın, yani hepatitisin, eşlik etmesiyle oluşan kolestatik hepatitis olmak üzere iki gruba ayrılır. İlaçlara bağlı kolestazın en sık prezentasyonu kolestatik hepatitis şeklindedir. İkinci neden, intrahepatik safra yollarının tikanmasıdır (ilaçlara bağlı kolanjiopati). Bu durumda duktüller (kolanjiolit) veya interlobüler, portal, safra kanalları (kolanjit) hasar görmüştür. Kolanjiopatinin akut formu genellikle benign bir klinik seyir gösterir ve bazen bu tabloya granülomatoz hepatitis de eşlik eder, fakat 6 aydan fazla süren uzamiş formu ilerleyici tarzda safra yolu harabiyetine yol açar. Uzamiş form primer biliyer siroza benzer ağır bir tablo ile veya nispeten hafif seyreden interlobüler safra kanallarının sayıca azalmasıyla karakterize (duktopeni) "ilaçlara bağlı vanishing bile duct syndrome" şeklinde olabilir. Bu patolojilerin ilaca bağlıimmün sistem aktivasyonu ve sonuça safra yolları hasarı nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir. İlaçlara bağlı üçüncü kolestaz nedeni ise ekstrahepatik safra kanallarının tikanmasıdır. İlaçlara bağlı kolestaz,

safra içeriğinin tüm bileşenlerinin sekresyonunda ve/veya ekskresyonunda bozulma ile karakterize iken; bazı ilaçların (rifamisin, rifampisin, novobiosin gibi) sadece bilirubin transportunu etkilemesiyle oluşan izole hiperbilirubinemii ayrı bir antitedir ve kolestaz ile karıştırılmamalıdır (10). Anilin ve paraquat intrahepatik kolestaz yapan çevresel toksinlere örnek olarak verilebilir.

**Hepatosellüler hastalıklar:** Hepatosellüler hasarla karakterize patolojiler nadiren kolestatik seyir gösterirler. Buna en iyi örnek hepatitis A'ya bağlı kolestatik hepatitis olup, sarılık 2 ile 8

**S**erum enzimlerinin analizi  
kronik karaciğer hastalığının  
nedenini belirlemekte  
çok az bilgi verir.

Primer sklerozan kolanjit izole bir hastalık olarak veya genellikle ülseratif kolit olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte görülebilir. PSK'da olduğu gibi safra yollarında çok sayıda daralma ve genişlemelerle karakterize tablo bazı kemoterapötik ajanların hepatik arter yoluyla infüzyonunu takiben oluşabilir. Kolanjiokarsinomda genellikle koledok tama yakın tikanmadan sarılık gözlenmez, bu nedenle hastalık geç farkedilir. Tümör sağ ve sol ana hepatik safra kanalının birleştiği yerde ise (Klatskin tümörü), bu kanalların birisi tamamen tıkansa bile sarılık olmayıpabilir ve ancak diğeri de tıkandığında ortaya çıkar. Biliyer tikanıklığın diğer nadir rastlanan nedenleri ise hemobili, Mirizzi sendromu (koledok kanalının, sistik kanal ya da safra kesesi boyunca tıkanan bir taş nedeniyle obstrüksiyona uğraması), koledoku da içine alan Caroli hastalığı, koledok kisti, adenomiyom, koledok içine hidatik kist rüptürü, metastatik kanserler, karaciğer hilusu veya safra yollarının lenfoma tutulumu, biliyer ektazi ve safra yollarının paraziter infestasyonudur (Askariyazis gibi).

Koledok tikanıklığına yol açan pankreatik patolojiler karsinomlar ve akut ve kronik pankreatite ait komplikasyonlardır. Pankreas başı kanseri bunlardan sık görülen önemli bir nedendir. Bu hastalarda uzun süredir olan sarılık, kilo kaybı, malabsorpsiyon bulguları ve genellikle koledokolithazistekinden daha yüksek (genellikle  $>15$  mg/dL) bilirubin düzeyi mevcuttur. Malign darlıklara bağlı kolanjitte ateş koledok taşı veya cerrahi sonrası biliyer darlıklara bağlı kolanjitte olduğu kadar sık rastlanan bir bulgu değildir. Akut pankreatitte pankreaslarındaki ödem genellikle koledokta kısmi bir tikanıklığa yol açar ve nadiren sarılıkla sonuçlanır; akut pankreatitli bir hastada sarılık varsa pankreatit nedeni olarak mutlaka koledok distalinde tikanıklığa yol açmış bir taş ekarte edilmelidir. Kronik pankreatitte pankreatik kanalın fibrotik daralmasına bağlı veya psödokist basisi nedeniyle distal koledok bölgesinde obstrüksiyon olabilir.

Duodenum ve retroperiton patolojileri çok nadiren distal koledok bölgesinde tikanıklığa yol açar. Bunların bazıları ampuller kanser, duodenal Crohn hastalığı, duodenal eozinofilik enterit, duodenal divertikül, hepatik arter anevrizması, künt travmaya bağlı retroperitoneal kanama ve intramural duodenal kanamadır.

**Tablo 16. İnfiltratif karaciğer hastalıkları**

**Sistemik amiloidoz**

**Granulomatoz hepatit**

- Enfeksiyonlar
- Ilaçlar
- Malignansı
- Sarkoidoz
- Diğer

**Primer ve metastatik karsinomlar**

**Hematolojik malignansiler**

**D. İnfiltratif Karaciğer Hastalıkları**

İnfiltratif karaciğer hastalıkları sistemik amiloidoz, granulomatoz hepatit, primer ve metastatik karsinomlar ve hematolojik malignansileri içerir (Tablo 16). Sarılık nedenleri arasında nispeten seyrek rastlanan bu gruptaki hastalıklara sıkılıkla serum ALP artışı eşlik eder. Karaciğer parankiminde birikebilen amiloidozda genellikle klinik ve laboratuar bulgularında belirgin bir anormallik yoktur, fakat bazen aşırı amiloid infiltrasyonuna bağlı derin bir kolestaz ve ileri derecede artmış serum bilirubini tabloya eşlik eder. Granulomatoz hepatitin etyolojisinde çok sayıda hastalık vardır: enfeksiyonlar (bakteriyel: tüberküloz, lepra, bruselloz; mikotik: histoplazmoz, koksidiomikoz; parazitik: şistozomiazis, toksokokariasis; viral: infeksiyöz mononükleoz, CMV, psittakoz; riketsiya; spiroketal: sifiliz), ilaç ve yabancı cisim reaksiyonu (berilyum, allopurinol, sulfonamid, fenilbutazon, klorpropamid, kinidin) ve diğer (sarkoidoz, primer biliyer siroz, Crohn hastalığı, lenfoma). Granulomatoz hepatitte serum ALP genellikle belirgin artmışken, bilirubin hafifçe artar ve klinik olarak sarılık görülmesi nadirdir. Eğer sarılık varsa granulomatoz hepatitin etyolojisi tüberküloz veya sarkoidozdur. Primer ve metastatik karsinomlarda eğer karaciğerdeki tümör yükü fazlaysa sarılık görülebilir. Karaciğer infiltrasyonu neticesinde sarılığa yol açabilen hematolojik malignansiler ise Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom ve myeloid metaplazidir.

**Tablo 17.** Sarılık ayırıcı tanısında başlangıç testleri

Öykü ve fizik muayene
İdrar ve gayta incelemesi
Serum biyokimyası
Bilirubin
ALT, AST
Albumin
Kantitatif immünglobüliner
ALP
Hematoloji
Hemoglobin, beyaz küre, trombosit
Periferik yayma
Protrombin zamanı (IM vit K'dan önce ve sonra)
Akciğer grafisi

Öyküsünün olmaması, aile öyküsünün pozitif oluşu, nispeten yüksek bilirubin düzeyleri ve başlangıç yaşı gözönüne alınarak teşhis edilir.

Direkt hiperbilirubinemi bilirubin metabolizmasının ekskresyon ve drenaj aşamalarını ilgilendirir ve ayırıcı tanı yapmak daha zordur; sıkılıkla ileri testlere (USG, tomografi, ERCP, PTK, karaciğer biyopsisi, sintigrafi gibi) başvurulur. Kolestazla seyretmeyen direkt hiperbilirubinemi nedenlerinin tanınması veya ekarte edilmesi daha kolaydır. Herediter direkt hiperbilirubinemiler kaçınının olmaması ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmadan, izole bilirubin artışı ile karakterizedir. Sarılık tanısında en zor adım, hepatosellüler hastalıklarla kolesterolik sarılık nedenlerinin ayrılmasıdır. Hepatosellüler hastalıklarda kaçıntı genellikle olmaz, transaminazlar belirgin olarak artarken ALP normal veya hafif artmış bulunur, fakat bu kesin bir kural değildir. Hepatosellüler hastalıkların kesin tanısını koyalırmak için sıkılıkla karaciğer biyopsisi gereklidir. Kolestazdan şüphelenildiği durumlarda ilk yapılacak test USG'dır, neticede safra yolları genişlemesi gözlenirse ERCP (ilk tercih) veya PTK yapılır, safra yollarında genişleme yoksa karaciğer biyopsisine başvurulur (Tablo 18).

Sarılık ayırıcı tanısında çeşitli araştırmacılar hastanın başlangıç klinik ve laboratuar verilerinin kullanıldığı, bilgisayar yardımı algoritmalar geliştirmiştir (16). Sarılığın obstrüktif ve obstrüktif olmayan iki gruba ayırmada % 90 civarında doğruluk değeri olduğu bildirilen bu tür algoritmaların, yatakbaşı değerlendirme 'cep kartı' olarak kullanılması önerilmektedir (Tablo 19).

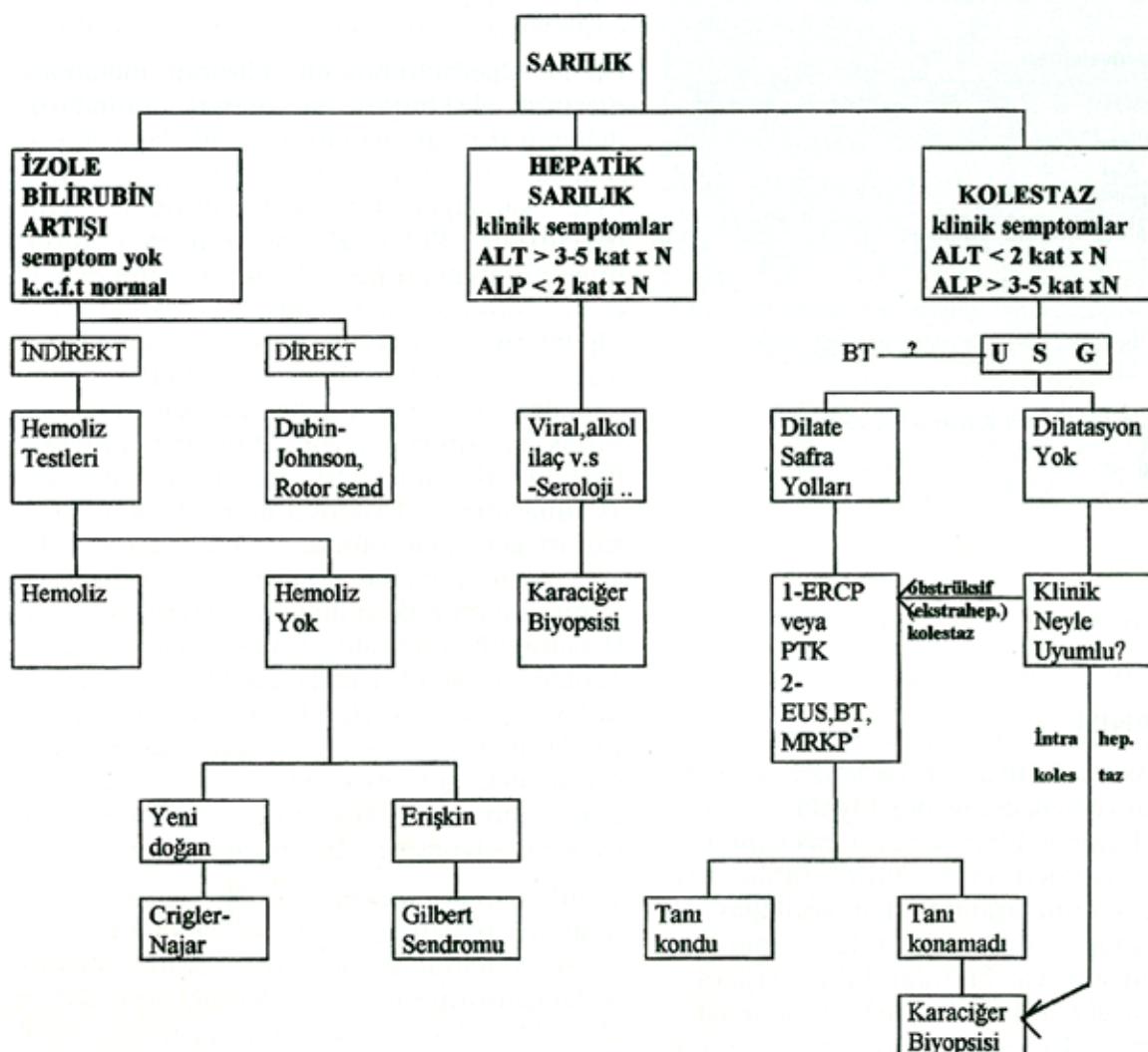
## ÖYKÜ

Sarılıkla başvuran hastanın semptomları nedeni açıklamaya yönelik değerli ipuçları verir. Koyu veya çay rengi idrar, direkt hiperbilirubinemin eşlik ettiği hepatosellüler ve kolesterolik hastalıklarda görülür. Kaçıntı kolestazla ilişkilidir, fakat nadiren hepatosellüler hastalıklarda da görülmeye karşın, indirekt hiperbilirubinemi görülmeyecektir. Sağ üst kadran ağrısı ve ateş birlikte genellikle koledokolitiazis veya biliyer striktüre ikincil gelişen ekstrahepatik biliyer tikanıklığı bağlıdır ve bazen tabloya kolanjit de eklenmiş olabilir; ayrıca titreme ataklarının oluşu bakteremiye düşündürür. İlacın bağlı veya

## SARILIK TANISI

Sarılıkta ayırıcı tanıya ait başlangıç verileri; klinik (öykü ve fizik muayene), biyokimyasal ve hematolojik testler, idrar ve gayta incelemesi ve akciğer grafisinden elde edilir (Tablo 17). Bilirubinin üretim aşamasından konjugasyon aşamasına kadar olan hastalıklarda predominan olarak artan indirekt bilirubindir ve başlangıç testlerinin değerlendirilmesiyle bu hastalıkların tanısı konur. Indirekt bilirubin albumine bağlanmadığı için glomerüler filtrata geçemez, dolayısıyla bu tür patolojilerde bilirubinüri olmaz. Direkt hiperbilirubinemilerde ise genellikle idrarda bilirubin bulunur, fakat bazen (obstrüksiyon giderildikten sonraki erken dönemde olduğu gibi) uzun süreli ve derin sarılıkta direkt bilirubinin albumine irreversibl bağlanmasıyla oluşan bilirubin konjugatı idrara çıkmaz. Üretim nedenli sarılıklarda periferik yayma, hemoliz testleri (direkt ve indirekt Coombs, retikülosit, haptoglobulin..), gerekirse eritrosit ömrü tayini ve kemik iliği incelemesi gibi ileri hematolojik tetkiklerle tanıya gidilir. Taşınma bozuklukları (siroz, kalp yetmezliği, portokaval şant) dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile kolaylıkla ayırt edilir. Alım bozuklukları detaylı ilaç öyküsü ve Gilbert hastalığının düşünülmesiyle tanınabilir. Konjugasyon bozuklukları genellikle karaciğer hastalığı

**Tablo 18.** Sarılık ayırıcı tanısı için algoritma



? : 1. Teknik nedenlerle USG bilgi vermezse (obezite, gaz artefaktı..)

2. USG normal, fakat obstrüksiyon şüphesi varsa

3. Malignansi evrelemesi için.

\* : Ekstrahepatik kolestazın nedeni araştırılırken ERCP ve/veya PTK "altın standart" yöntemlerdir. EUS (endoskopik USG), BT (bilgisayarlı tomografi), MRKP (magnetik rezonans kolangiopankreatografi) bu yöntemlere yardımcı olarak veya özel bazı endikasyonlarda değerlidir.

viral hepatit ve alkolkaraciğer hastalığında da karın ağrısı ve ateş olabilir (titreme atakları olmaz). Sırtaya yayılan ve öne eğilmekle hafifleyen sürekli karın ağrısı retroperitoneal lokal invazyon gösteren pankreas kanserinin karakteristik özelliğiidir. Pankreasın baş kısmındaki kanserler koledok alt ucuna bası yapmak suretiyle sarılığa neden olup, karın ağrısına yol açmayıabilirler. İkterik sendromlarının çoğu hal-

sizlik, iştahsızlık, bulantı gibi konstitüsyonel semptomlara neden olur, fakat bunların ayırıcı tanıya fazla katkısı yoktur.

Sarılkılı hastanın başvuru semptomlarından ziyade, semptomların başlangıç zamanı ve süresi ayırıcı tanıya ulaşmada daha önemlidir. Ateşle birlikte yakın zamanda ve ani olarak başlamış karın ağrısı koledok taşıını düşündür-

**Tablo 19.** Sarılık ayırıcı tanısı için algoritma

	Med - Cer +	Akut - Kron +	Ben- Mal +		Med - Cer +	Akut - Kron +	Ben- Mal +
Yaş: 31-64 >64	+7 +12	+5 +5		FİZİK MUAYENE Spider	-6	+11	
GEÇMİŞTEKİ ÖYKÜ							
Siroz nedenli sarılık	-7	+8		Asit	-3	+6	
Kanser: GIS, pankreas safra yolları, meme	+10		+7	Karaciğer nodüller		+5	
Lösemi, malign lenfoma	-13			Safra kesesi Courvosier Sert veya hassas	+16 +5		+11
Biliyer kolik öyküsü veya kolelityazis	+3	+7	-7				
				BİYOKİMYA Serum bilirubin >10xNormal	+5	-5	+5
Konj. kalp yetmezliği		-7		Serum ALP 400-1000 U/L (1.5-4xN) >1000 U/L (>4xN)	+6 +11		+6
ŞİMDİKİ ÖYKÜ				Serum AST 40-319 U/L (1-8xN) >320 U/L (>8xN)	-10	+5 +1	+6
>2 hafta			+7				
Karin üst kadranda ağrı				Faktör düzeyi 2, 7, 10 <0.55		+8	+5
Şiddetli	+9		-6	0.56-0.70		+5	+5
Hafif veya orta	+4						
Ateş				Serum LDH			
Titreme ile birlikte		-3	-5	>300 U/L			
Titreme yok		-6	-10 .	(>3xN)		-5	+7
Tekrarlayan sarılık	+5		-5	TOPLAM b			
Kilo kaybı >2 kg			+4	TOPLAM a			
Alkol							
1-4 kadeh/gün	-4						
>4 kadeh/gün	-4	+4		Sabitler	-19	-21	-8
<b>TOPLAM a</b>				<b>TOPLAM SKOR</b>			

**KURALLAR**

1. Tabloda belirtilen değerlere göre semptom ve bulgular skorlanır.
2. Elde edilen skorların toplamıyla Toplam a ve Toplam b bulunur.
3. Toplam a, Toplam b ve sabitin toplanmasıyla her sütun için ayrı bir Toplam skor bulunur.
4. Örnek olarak, eğer birinci sütunda (medikal veya cerrahi) toplam skor negatifse medikal sarılık olasılığı daha fazladır. Cerrahi sanılık olasılığı, (1- medikal olasılık) olarak bulunur. Birinci sütunda toplam skor -6 ise medikal sanılık olasılığı % 80, cerrahi sanılık olasılığı % 20'dir.
5. Daha sonra her sütun için bulunan toplam skorlara uyan olasılık yüzdeleri not edilir.  
(Medikal: A, Cerrahi: B, Akut: C, Kronik: D, Benign: E, Malign: F)
6. Sonuçta dört ayrı sarılık grubuna ait olasılıklar aşağıdaki şekilde bulunur:

Akut medikal=AxC

Kronik medikal=AxD

Benign cerrahi=BxE

Malign cerrahi=BxF

SKOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-18	19-22	>23
OLASILIK	.50	.56	.61	.67	.72	.76	.80	.83	.86	.89	.91	.93	.94	.95	.96	.97	.98	.99	1.0

rür; özgeçmişte biliyer kolik atakları, dispepsi ve yağ intoleransının varlığı bu ihtimali güçlendirir. Aile öyküsünde hepatit, anemi, splenektomi veya kolesistektominin oluşu sırasıyla hepatit, hemolitik anemi, konjenital hiperbilirubinemi ve safra kesesinde taş ihtimalini akla getirir. Haftalardır olan sürekli sarılığa, kilo kaybı, depresyon ve malabsorpsiyon eşlik ediyorsa pankreas kanseri öncelikle düşünülecek tanıdır. Viral hepatitlere genellikle prodromal semptomlar eşlik eder. Hepatit B'ye bağlı sarılıkta haftalar öncesine ait halsizlik, eklem ağrısı, ateş ve deri döküntüsü öyküsü mevcutken, hepatit A'ya bağlı prodromal semptomlar GLS ve üst solunum yolunu ilgilendirir ve kısa sürelidir. Viral hepatitten şüphelenildiğinde seyahat öyküsü, enfekte kan veya kan ürünleriley transfüzyon veya enjeksiyon yoluyla temas, intravenöz ilaç kullanımı, dövme uygulaması, seksUEL temas ve sarılıkla kişiyle temas sorgulanmalıdır.

Diğer organlara ait semptomların sorgulanması da sarılık nedenini anlamaya yönelik ipuçları verebilir. Ülseratif kolitte gözlenen kronik, intermitan kanlı ishal öyküsü sklerozan kolanjitin araştırılmasını telkin eder. İshal, sklerozan kolanjit gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir ve hasta sarılıkla başvurduğunda henüz karaciğer patolojisi inaktif dönemde olabilir; aksine, sklerozan kolanjit ülseratif kolitin ilk bulgusu olarak kliniğe yansiyabilir. Primer biliyer siroz Sjögren sendromu, tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Kronik öksürük, yutma güçlüğü, erken doyma hissi, defekasyon alışkanlığında değişme ve deri lezyonları gibi bulgular değişik organlardan, hepatobiliyel sisteme metastaz yapmış malignansilere ait ipuçlarıdır. Libidoda azalma,

sekonder amenore ve impotans kronik karaciğer hastalığı nedeniyle olabilir. Safra kesesinde taş şüphesi olduğunda, risk faktörleri olan etnik köken, obezite, ileal patoloji (Crohn hastalığı gibi), kronik hemoliz ve siroz sorgulanmalıdır.

İlaç ve alkol kullanımı da öyküde mutlaka detaylı olarak ortaya konmalıdır. Bazı hastalar sıkça kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ve oral kontraseptifler gibi hepatoselüler ve kolestatik hastalık yapabilen ilaçları, önemsemeyikleri için söylemezler, bunlar da öykü alırken sorulmalıdır. Alkol kullanımını mutlaka hasta yakınlarına da sorularak, varsa ortaya konmalıdır. Ayrıca, aile öyküsünde veya özgeçmişte sarılık veya karaciğer hastalığı öyküsü Gilbert sendromu, gebelik kolestazı ve benign intrahepatik kolestaz gibi hastalıklara işaret edebilir.

## FİZİK MUAYENE

**Yaş ve Cins:** Orta yaşı, obez, çok sayıda doğum yapmış bir kadında safra kesesinde taş ihtimali yüksektir. Hepatit A'nın görülme insidansı erişkin yaşlarda azalırken, B ve C tipinde böyle bir özellik yoktur. Kansere bağlı biliyer tikanıklık ileri yaşlarda siktir. İlaçla bağlı sarılık ise çocuklarda nadiren görülür.

**Genel Bulgular:** Aneminin olması hemoliz, kanser veya siroza işaret edebilir. Belirgin kilo kaybı kanseri düşündürür. Hastanın renginin açık sarı olması hemolitik nedeni, portakal sarısı olması hepatosellüler nedeni ve yeşile yakın olması uzun süredir varolan biliyer tikanıklığı belirtir. Alkolik hastalarda siroza ait muayene bulguları aranmalıdır. Ayrıca, sarılıklı bir hastada lenfadenopatiler not edilmeli, primer tümör olabilecek meme, tiroid, mide, kolon, rektum ve akciğer muayenesi ihmal edilmemelidir.

**Bilinç Durumu:** Hepatosellüler sarılıklarda hafif derecede şahsiyet değişikliği ve entellektüel fonksiyonlarda bozulma olabilir. Fetur hepatikus ve flapping tremor'un oluşу hepatic komaya gidişi gösterebilir.

**Deri Bulguları:** Derinin küçük travmalarla bile morarması koagülasyon bozukluğunu gösterirken, purpurik lezyonlar sirozdaki trombosistopeni nedeniyle olabilir. Sirozda ayrıca spider, palmar eritem, beyaz tırnak ve sekonder killan-

**S**arılık tanısında en zor adım, hepatosellüler hastalıklarla kolestatik sarılık nedenlerinin ayrılmasıdır.

---

## **S**iroydaki sarılığın derecesi öncelikle alta yatan hastalığa bağlı süregelen hepatosit hasarının şiddetine bağlıdır ve inaktif sirozlu hastalarda normal veya hafif artmış bilirubin düzeyleri gözlenir.

---

mada azalma görülebilir. Kronik kolesterolazda kaşıntı izleri, pigmentasyon artışı, parmaklarda çomaklaşma, gözkapaklarında ve ekstensör yüzeylerde ksantomolar ve hiperkeratoz izlenebilir. Çok sayıda venöz trombozun varlığı pankreas kanserini düşündürürken, ayak bileğinde ödem siroz veya karaciğer kanseri nedeniyle gelişmiş inferior vena kava tikanıklığında olabilir.

**Karin Bulguları:** Göbek çevresinde genişlemiş venlerin varlığı portal kollateral dolaşım ve sirozu gösterirken, asit siroz veya malign hastalık yüzünden olabilir. Çok büyük ve nodüler bir karaciğer kansere işaret eder, karaciğerin küçük oluşu ağır hepatit veya siroza gözlenir; bunun yanında karaciğer büyük ve düzgün yüzeyliyse ekstrahepatik kolesterolaz olasıdır. Alkolik veya yağlı karaciğerde de düzgün yüzeyli bir büyümeye gözlenir. Karaciğerin kenarı hepatit, konjestif kalp yetmezliği, alkolizm, bakteriyel kolanjit ve bazen de malignanside hassastır. Karaciğer üzerinde arteriyel üfürümün oluşu alkolik hepatit veya hepatosellüler kanseri düşündürür. Koledok taşında safra kesesi hassas veya Murphy işaretini pozitif olabilir. Palpabl, bazen de dışarıdan görülecek kadar büyümüş safra kesesi pankreas kanserini düşündürür. Ayrıca, karın tümör yönünden de incelenmeli, rektal muayene mutlaka yapılmalıdır.

**İdrar ve Gayta İncelemesi:** Bilirubinüri viral hepatit ve ilaca bağlı sarılıkların erken bir bulgusudur. İdrarda ürobilinojen olmaması koledokun tam tıkandığını gösterir. İdrarda ürobilinojen fazla miktarda mevcutken, bilirubinin olmaması hemolitik sarılık lehinedir. Gaytanın sürekli akolik olması safra yollarında tikanmayı gösterirken, gaytada gizli kan pozitifliği pankreas, ampuller bölge, GIS kanserleri veya portal hipertansiyonu düşündürür.

### RUTİN LABORATUAR TESTLERİ

Tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma, Coombs testi, kemik iliği ve eritrosit frajilitesi

gibi hematolojik testlerle hemoliz ve ineffektif eritropoetin bulguları araştırılır. Lökopeni ile birlikte rölatif lenfositoz hepatosellüler hastalıklarda görülür. Parçalı lökositlerde artma alkolik hepatit ve ağır viral hepatitlerde görülebilir. Lökositoz akut kolanjit ve malignansilerde görülür. Sarılık ayırıcı tanısında en önemli rutin laboratuar testleri; hepatosellüler nekroz sonucunda artan transaminazlar ve kolesterolazda artan kanaliküler kaynaklı ALP, 5'-nukleotidaz, lösin aminopeptidazdır. Serum transaminazlarının ve ALP'nin artış paterni, sarılığın hepatosellüler ve kolesterolaz olarak ayrılmasını sağlar (Tablo 18). Buna karşın, intrahepatik ve ekstrahepatik kolesterolazın ayrimında tek başına laboratuar testleri yeterli olmaz. Diğer önemli bir nokta ise, safra yollarının akut tikanmasından (koledok taşı gibi) hemen sonra transaminazlarda belirgin bir artış olabilir ve bu geçici artış 24-72 saat içinde hızla azalır. Serum albumin ve globulinleri kısa süreli sarılıkta pek değişmez, fakat kronik hepatosellüler sarılıkta albumin düzeyleri düşerken, globulin artar. Serum protein elektroforezinde, kolesterolaz sarılıkta alfa-2 ve beta globulinlerin, hepatosellüler sarılıkta ise gamma globulinların artmış olduğu görülür. Protrombin zamanındaki uzama kolesterolazda 1M vitamin K (3 gün, 10 mg/gün) uygulamasıyla normale dönerken, hepatosellüler sarılıkta çok az düzeltir veya değişmez. Hepatit A, B, C, CMV ve EBV'nin serolojik testlerle tayini viral etyolojiyi belirlemek için gereklidir. Akciğer filminin incelenmesiyle primer veya sekonder tümörlerle ait ipuçları ve hepatomegali veya nodüler karaciğere ait diyafram değişiklikleri görülebilir (1-3).

### ULTRASONOGRAFİ

Kolesterolaz ayırıcı tanısında başlangıç testlerinden sonra ilk başvurulan tanı aracıdır (17-24). Pratik, ucuz, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir, zararsız olması gibi avantajları vardır. USG ile 6 saatlik açlığı takiben (ideal olan uygulama) karaciğer, safra kesesi ve safra yolları ile

---

**A**kut pankreatitte pankreaslarındaki ödem genellikle koledokta kısmi bir tıkanıklığa yol açar ve nadiren sarılıkla sonuçlanır; akut pankreatitli bir hastada sarılık varsa pankreatit nedeni olarak mutlaka koledok distalinde tıkanıklığa yol açmış bir taş ekarte edilmelidir.

---

panreas değerlendirilir. Biliyer obstrüksiyonu belirlemeye duyarlılığı % 88-98, özgüllüğü ise % 86-100 civarındadır. Biliyer obstrüksiyonun en önemli göstergesi safra yolu dilatasyonudur. Safra yolu çapının genişliği, uygulanan radyolojik tetkikler için farklıdır. USG için bu değerler, koledokta 6-8 mm, ana hepatik kanalda 5-6 mm'dir. Obstrüksiyon olmadan safra yollarında genişleme ileri yaşta ve geçirilmiş biliyer cerrahi durumlarında görülür. Ayrıca, duktal ektazi ile obstrüksiyonun ayrılması gereklidir, yağlı yemek öncesi yapılan USG normalken, yemek sonrası genişleme olursa bu obstrüksiyonu gösterir. Diğer önemli bir nokta, safra yolu obstrüksiyonu akut, parsiyel veya intermitan olduğunda duyarlılık azalır. Ayrıca, USG, obstrüksiyon nedeni olarak karaciğer, biliyer sistem, pankreas, duodenum veya retroperitonealı küçük bir kitle lezyonu veya sklerozan kolanjit gibi safra yollarının genişlemediği durumlarda adı geçen eksrahepatik kolestaz nedenleri hakkında yeterli bilgi sağlamayabilir. Tetkikin safra kesesi taşlarını belirlemeye duyarlılığı çok yüksekkent, koledok ve sistik kanaldaki taşlar için düşüktür. USG'nin koledokolitiazis tanısında duyarlılığı çeşitli otörler tarafından % 10-82 gibi farklı oranlarda (ortalama % 55 civarında) bildirilmektedir. USG'nın duyarlığını kısıtlayan hastaya ait faktörler ise obezite, barsak gazı ve cerrahiye sekonder olarak normal anatominin bozulmasıdır. Ayrıca pankreasın ultrasonografik değerlendirilmesi, deneyimli radyologlarla bile, incelemelerin % 14'ünde yetersiz bilgi verir.

#### BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Ekstrahepatik biliyer tıkanıklığı göstermede BT, USG kadar duyarlı ve özgül bir yöntemdir (18). Ayrıca, distal koledok patolojilerinde, pankreas kanseri, koledokolitiazis, obstrüksiyon seviyesinin tayini, sklerozan kolanjit ve duodenal tümörlerin tanısında USG'den üstünür. USG'ye göre dezavantajları; pahalı oluşu, uzun süre olması, yaygın olmayışı ve radyasyon etkisinin olmasıdır. Özette, USG ve BT, ekstra-

hepatik obstrüksiyonun spesifik nedenini belirlemeye birbirlerini tamamlayıcı yöntemlerdir.

#### HEPATOBİLİYER SİNTİGRAFİ

99m-teknesium-iminodiasetik asit bileşikleri hepatositlerce alınır ve safra yollarına ekskrete edilir. Normal olarak, IV enjeksiyondan sonra 15 dk içinde koledokta, 60 dk içinde ise duodenumda aktivite izlenir. Patoloji varsa, biliyer obstrüksiyonun ilerisinde aktivite izlenmez. Hepatobiliyel sintigrafının bugün için kullanımı, yanlış pozitifliğinin yüksek olmasından dolayı, sadece safra yolu genişlemesinin olmayabildiği, erken dönemdeki veya intermitan obstrüksiyonla sınırlıdır (18).

#### PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİOGRAFİ (PTK) VE ENDOSkopİK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (ERCP)

PTK işlemi radyolog tarafından 22G ince, fleksibl bir iğne ile USG/floroskopi rehberliğinde karaciğere girilip, takiben kontrast madde enjeksiyonu ile safra yollarının görüntülenmesi suretiyle yapılır. Tekniğin başarı şansı intrahepatik safra yolları genişçe daha fazladır. Asit varlığında yapılması kontrendikedir. ERCP'de ise özofagogastrroduodenoskopı yapıldıktan sonra duodenal papilla bulunup kanüle edilir ve sonrasında koledok ve pankreas kanalına kontrast madde verilip çekilen grafiplerle, hepatobiliyel sistem ve pankreas değerlendirilir. PTK ve ERCP hepatobiliyel sistemin direkt görüntülenmesinin yanında aynı zamanda çok çeşitli tedavi seçeneklerini de (sfinkterotomi, balon ve basket uygulanması, stent konulması..) sundukları için değerli, fakat invazif tetkiklerdir. ERCP ve PTK'nın başarı ve komplikasyon oranları birbirine yakındır, fakat duodenum, periampuller bölge ve pankreas kanalını görüntülemesi, ayrıca genişlememiş safra yollarının bile daha rahat doldurulduğu ERCP işlemi genellikle birinci seçenek olarak uygulanmaktadır. ERCP'nin başarısız olduğu veya duodenal divertikül,

geçirilmiş gastrik cerrahi gibi teknik olarak zor olduğu durumlarda PTK tercih edilir (18).

### KARACİĞER BIYOPSİSİ

Sarılığın hepatosellüler ve intrahepatik kolestaza yol açan nedenlerini belirlemeye değerlidir. Derin sarılık olması biyopsi için kontrendikasyon oluşturur; ayrıca, kanama eğilimi olan hastalarda gerekli destek (taze donmuş plazma, trombosit ile PTZ <15 sn, trombosit >80.000 olduktan sonra) sağlanarak yapılmalıdır (3).

### ENDOSkopİK ULTRASONOGRAFİ (EUS)

EUS, küçük koledok taşlarını belirlemeye ve distal koledok bölgesindeki tümörlerin "direkt" görüntülenmesi ve lokal evrelemesinde (ERCP ile tümörün direkt kendisi değil, indirekt tümör bulguları olan stenoz veya prestenotik genişlemeler belirlenir) en duyarlı yöntemdir. Üst GIS ve pankreatik tümörlerin lokal

evrelemesinde sık olarak kullanılmaya başlanan bu yöntemin, teknik gelişmelere paralel olarak aynı seansta endoskop, endoskopik sonografi, ERCP, endoskopik stent ve drenaj konulması işlemlerine olanak sağlama günde gelecektir (25-27).

### MAGNETİK REZONANS

### KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (MRKP)

MRKP'nin ekstrahepatik obstrüksiyon nedenini belirlemeye duyarlılığı direkt kolanjiografik yöntemlere (ERCP, PTK) göre düşük, fakat diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksektir. Direkt kolanjiografik yöntemlerin yetersiz, başarısız veya değerlendirilemeyenin gücü olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Yüksek kalitede görüntü sağlanması, invazif olmaması ve iyonize radyasyon kullanılmaması avantajları; pahalı oluşu, klostromobisi olan hastalar ve metalik stent ve kalp pili olan hastalarda uygulanamaması dezavantajlarıdır (27).

## ÖRNEK OLGULAR

### OLGU 1

(Protokol no: 931882) 23 yaşında kadın hasta (HB) gebeliğinin 3. ayında, son iki aydır artan halsizlik, eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı, solukluk ve başağrısı şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünden çocukluğundan beri benzer yakınlarının olduğu ve değişik hekimlerce kendisinde kansızlık olduğu belirtilmesine rağmen, sosyal nedenlerden dolayı ileri tetkik yapılamadığı öğrenildi. Sarılık, ilaç veya alkol kullanımı, ameliyat, transfüzyon, kanama öyküsü yoktu.

**Fizik muayene:** Soluk görünümde, konjunktivalar hafif ikterik, apektste ve mezokardiyak odakta 2/6 midsistolik ejeksiyon üfürümü, palpasyonda karaciğer kosta altında 4 cm ele geliyor, traube alanı perküsyonda mat ve dalak palpe ediliyordu; asit, spider, ödem ve deri lezonu yoktu.

**Laboratuvar:** Hb=8.8 g/dL, Hct=% 25, BK=5800,

Plt=277000, MCV=82, MCHC=36; retikülosit=% 8 (normali % 0.5-2); sedimentasyon=45 mm/sa; total bilirubin=3.5, direkt bilirubin=0.8, indirekt bilirubin=2.7, ALT=11, AST=16, GGT=34, ALP=220, total protein=7.1, albumin=3.9, LDH=659; Abdominalpelvik USG: Hepatomegali (183 mm), splenomegali (180 mm), 3.5 aylık canlı gebelik.

### TARTIŞMA

1. Bu hastadaki bilirubin yüksekliğinin tipi ve olası nedeni nedir?

Karaciğer fonksiyon testlerinin normal olduğu yani hepatosellüler zedelenme veya kolesterolun olmadığı, izole indirekt hiperbilirubinemii tablosu vardır. Hastanın öyküsünde çocukluğundan beri var olan anemi semptomları, fizik muayenede splenomegali, kan biyokimyasında LDH yüksekliği indirekt hiperbilirubinemii nedeni olarak hemolizi düşündürmektedir (Tablo 2).

2. Bu aşamada tanıya yönelik ilk inceleme ne olmalıdır?

Periferik yayma. Hastanın periferik yayması incelendiğinde 80 PNL, 18 lenfosit, 2 monosit, eritrosit morfolojisi genelde normokrom, normositer, yer yer polikromazi ve nadir sferositler, trombosit bol şeklindeydi. Direkt Coombs testi negatif bulundu, eritrosit osmotik frajilitesinin artmış olduğu saptandı ve hastaya herediter sferositoz tanısı konuldu.

- Sferositler; herediter sferositoz, immün hemolitik anemiler ve hipersplenizmde görülür. Herediter sferositoz tanısı için öncelikle direkt Coombs testinin negatif olduğunu göstererek immün hemolitik anemileri ekarte etmek gerekir.
- Kemik iliği, eritrosit yıkımının olduğu durumlarda yapım kapasitesini 8 kata kadar artturabilir, fakat genellikle bu kompansatuar eritropoez tam değildir ve hemolitik hastalıklarda değişen derecelerde anemi gözlenir. Kronik hemolitik sürece kemik iliği fonksiyonunu bozan durumlar (enfeksiyon, beslenme yetersizliği..) eklendiğinde anemi hızla derinleşir. Hemolitik hastalıklarda karakteristik kemik iliği görünümü sözü edilen eritroid hiperplaziye bağlı olarak myeloid/eritroid oranının (normali 1.5-3) azalması hatta tersine dönmüşdür. Bu nedenle, hemolitik etyolojinin tanısında lösemi, lenfoma gibi malignansi şüphesinin olmadığı durumlarda kemik iliği incelemesine gerek duyulmaz ve basitçe kanda retikülosit sayımı yapılarak, artışın görülmesiyle ilişkin eritroid cevabı değerlendirilir.
- Hemolitik hastalık tanısında tek başına en önemli laboratuar testi periferik yaymadır. Burada polikromaziye (artan retikülositleri gösterir) ek olarak, altta yatan hemolitik hastalığa özgü eritrosit morfolojisinde değişiklikler saptanabilir (orak hücreleri, hedef hücreleri, sferosit, eliptosit, akantosit, şistosit, aglutinasyon, bazofilik noktalanma, parazitik inklüzyonlar..).
- Hemolitik hastalıklarda bilirubin yükünün çok arttığı durumlarda bile karaciğerin yüksek eliminasyon kapasitesinden dolayı serum bilirubin düzeyi 4-5 mg/dL'yi geçmez. Serum bilirubini daha yüksekse eşlik eden karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya kolekokolityazis araştırılmalıdır.

## OLGU 2

(Protokol no: 931145) 70 yaşında erkek hasta (FÖ) son 1.5 yıldır karın ağrısı nedeniyle düzensiz olarak famotidin kullanmış. Karın ağrısı epigastrium ve sağ üst kadrana lokalize, yağlı yemek sonrasında artan, künt vasıflı ve çoğu zaman hafif bir bulantı haricinde semptomun eşlik etmediği tarzda olurmuş ve buna yönelik herhangi bir sağlık kurumuna başvurmamış ve kullandığı H2 reseptör blokerinden fayda görmemiş. Hasta 19/09/1997 tarihinde 1 hafta önce sağ üst kadranda, sırtına ve sağ omuzuna vuran, iştahsızlık, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı ve sonrasında gelişen ilerleyici sarılık, idrar renginde koyulaşma ve gayta renginde açılma şikayetleriyle Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Kilo kaybı, ateş, deri lezyonu, alkol, hepatit, cerrahi, transfüzyon ve bilinen dahili bir hastalık öyküsü yoktu.

**Fizik muayene:** Genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oriente. Ateş=37.1°C, nabız=82/dk, TA=130/80 mm Hg, solunum=14/dk. Obez, konjunktivalar ve bütün deri ileri derecede ikterik, karaciğer kosta altında 3 cm ele gelirdi, dalak palpe edilemedi, karında hassasiyet, asit, deri lezyonu yoktu. Flapping tremor mevcut değildi ve rektal muayenede patoloji saptanmadı.

**Laboratuar:** Hb=13.7, Hct=% 41, BK=7600, Plt=350000; ALT=120, AST=196, ALP=1063, GGT=234, T.bil=17, D.bil=10.5, İ.bil=6.5, T. Protein=7.8, Albumin=4.3; Hepatit belirleyicileri negatif; PTZ=12.2 sn; TİT= bilirubin 2+, ürobilinojen 3+; Sedimentasyon=34 mm/sa.

## SORULAR

1. Öyü, fizik inceleme ve başlangıç laboratuar testleri ile bu hastada var olan sarılık tipi nasıl tanımlanmalıdır?

Direkt bilirubin, ALP ve GGT'nin belirgin olarak arttığı ve eşlik eden orta düzeyde ALT, AST artışı, karın ağrısı, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve gayta renginde açılma gibi semptomların varlığı kolestatik sarılığı düşündürmektedir. Viral hepatit belirleyicilerinin negatif olması, ilaç veya alkol öyküsünün olması ile intrahepatik kolestaz nedenlerinin büyük kısmı ekarte edilmiş olur ve bu aşamada hastanın öyküsü de dikkate alındığında ekstrahepatik kolestazın en sık nedeni olan koledokolityazis en olası tanıdır.

2. Bu aşamada ilk olarak hangi tetkik yapılmalıdır?

Obstrüktif sarılığın intra- veya ekstrahepatik olarak ayrimında safra yollarında dilatasyon olup olmadığından belirlenmesi gerekir ve bunun için en uygun başlangıç tetkiki abdominal USG'dir.

Hastanın abdominal USG'sinde hepatomegali, intra- ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon, koledok 14 mm, koledok orta kısımda taş ve kolelityazis saptanmıştır.

3. Koledokolityazis tanısında USG'nin duyarlılığı nedir ve tanıya yönelik hangi yöntemler planlanabilir?

USG safra kesesi hastalıkları, safra yolları dilatasyonu ve obstrüksyonunun tanısında sıkılıkla başvurulan pratik, ucuz, noninvazif bir inceleme metodudur. Biliyer sistem ve pankreas patolojilerine sekonder safra yolları dilatasyonunu göstermede yüksek duyarlılığa sahip olan USG, etyolojik faktörü belirlemeye ise yetersizdir. Ancak, eşlik eden karaciğer, pankreas ve safra kesesi hastalıklarına ait ipuçları sağladığından öncelikli metod olarak tercih edilmektedir. Safra kesesinde taş saptanan hastaların % 8-16'sında koledokta da taş olduğu bilinmektedir. USG ile % 10-82 arasında değişen sensitivite bildirilmektedir (ortalama % 55 civarında). Duyarlılığın artmasında işlemi yapanın deneyimi, işlem için ayrılan süre, uygun zamanda yapılması, kullanılan cihazın teknik özellikleri, uygulama esnasında alınan kesitler ve hasta uyumunun belirleyici faktörler olduğu bilinmelidir. Biliyer sistem ve pankreas hastalıklarında görüntüleme yöntemleri son 25 yıl içinde hızla gelişmiştir. Önceleri, intravenöz kolanjiografi, oral kolesistografi, operatif kolesistografi yöntemleri mevcutken, USG, perkütan kolanjiografi, ERCP, BT, MRI, nükleer görüntüleme metodları, endoskopik USG gibi çok çeşitli yöntemlerin gündeme gelmesi ile bu alanda tanı ve tedavide büyük aşama kaydedilmiştir. ERCP ilk kez 1968 yılında McCune tarafından tanımlanmış ve ilave gelişmelerle tanısal ve terapötik bir yöntem olarak tıp alanında yerini almıştır. Koledokolityazis tanısında ERCP "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Biliyer sistem ve pankreas hastalıklarında uygulanan ERCP esnasında yapılabilen terapötik girişimler şunlardır: papilotomi, sfinkter dilatasyonu, basket ve balon ile

taş çıkarılması, çeşitli litotripsi yöntemleri ile taşın parçalanması (kimyasal eritme, elektrohidrolik litotripsi, laser, ESWL, mekanik litotripsi), endoprotez uygulanması, çeşitli stent uygulamaları, nazo-biliyer drenaj, peroral kolanjioskopi.

4. Tedavi edilmemiş koledok taşları ne gibi komplikasyonlara yol açabilir?

- a) Asendant kolanjit, sepsis, karaciğer absesi, b) Koledok striktürü, c) Akut veya kronik pankreatit, d) Sekonder sklerozan kolanjit ve biliyer siroz, e) Hipoprotrombinemi.

### OLGU 3

(Protokol no: 2301202) 30 yaşında erkek hasta (TA) halsizlik ve yakınlarının farkettiği gözlerinde sararma şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünde son 5 yıl içinde üç kez aynı şikayetlerle doktora gitmiş ve üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla ilaç önerilmiş, ayrıca bu dönemlerde serum bilirubin düzeylerinin yüksek olduğu söylemiş. Alkol aldığında şikayetlerinde artış olduğunu kaydeden hastanın fizik incelemesinde konjunktivalarda hafif ikter haricinde bulgu yoktu ve başlangıç laboratuar testlerinde tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer enzimleri normal sınırlarda, serum bilirubin değerleri ise şöyle idi: T.bil=2.9 mg/dL, I.bil=2.6 mg/dL, D.bil=0.3 mg/dL.

### TARTIŞMA

1. Hastanın öyküsü ve laboratuar testleri dikkate alındığında ilk olası tanı nedir?

İzole indirekt hiperbilirubinemi ile birlikte; alkol alımı, infeksiyon gibi durumlarda artan tekrarlayan hafif ikter ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomların varlığı genç erişkin bir hastada olası tanı olarak Gilbert sendromu'nu düşündürmektedir.

2. Tanıyı doğrulamak için ne tür testler yapılabilir?

Gilbert sendromu tanısı için açlık testi (24- 48 saatlik 400 kalorilik diyet uygulaması sonrasında basal bilirubin normal olsa bile 2-3 kat artış, spesifik bir test değil), nikotinik asit testi (nikotinik asit eritrositlerin osmotik fragilitesini artırır, IV 50 mg verildikten 4 saat sonra bilirubinde 2-3 kat artış), fenobarbital testi (karaciğerde enzim induksiyonu yaparak

bilirubini düşürür, 3x60 mg/gün oral verildikten 1 gün sonra bilirubin tekrar ölçülür) yapılabilir. Hastamızın açlık ve fenobarbital testi yapılmış ve Gilbert sendromu ile uyumlu bulunmuştur.

3. Hasta aynı şikayetlerle ilk kez geliyor olsaydı öyküsünde, fizik muayenede ve laboratuar incelemede ne tür bir yol izlemek gerekiirdi?

İndirekt hiperbilirubinem nedenleri; A. Bilirubinin fazla üretimi (hemoliz, ineffektif eritropoey, eritrosit ekstravazasyonu), B. Bilirubinin karaciğere taşınmasında bozukluk (sağ kalp yetmezliği, siroz, sulfonamid, salisilat kullanımı, sistemik asidoz), C. Bilirubinin karaciğerde tutulumunda bozukluk (organik anyonlar, kontrast madde, rifampisin, Gilbert sendromu), D. Konjenital indirekt hiperbilirubinemiler (Gilbert ve Crigler-Najjar sendromları), E. Enterohepatik dolaşımada bozukluk olmak üzere çok sayıda patolojiye bağlı olabilir. Bu durumda öyküde hemolize ait sorgulama (anemi semptomları, ailede hemolitik hastalık öyküsü, erken yaşta kolelitiazis, deri lezyonları..), travma veya cerrahiye sekonder hematom, sağ kalp yetmezliği semptomlarına yönelik sorgulama (ödem, nefes darlığı, boyun venlerinde dolgunluk..), siroza ait semptomların dikkatle değerlendirilmesi (sarılık öyküsü, alkol, şüpheli temas, transfüzyon, kanama, asit..), kontrast kullanılan radyolojik tetkik öyküsü, rifampisin kullanımı üzerinde durmalıdır. Fizik incelemede anemiye ait bulgular (solukluk, anemi nedenine göre değişen spesifik bulgular -kaşık tırnak, talaseminin tipik yüz görünümü gibi-, kardiyak üfürüm..), hematom, sağ kalp yetmezliği bulguları (boyun venöz dolgunluğunda artış, hepatomegali, asit, ödem..), siroz bulguları (spider anjiom, palmar eritem, splenomegali, asit, kollateraller..) önemle not edilmelidir. Öykü ve fizik incelemeden yola çıkararak, tam kan sayımı, periferik yayma, hemoliz testleri, sedimentasyon, idrar tetkiki, karaciğer enzimleri, akciğer grafisi, EKG, PTZ, abdominal USG, hepatit belirleyicileri çoğu zaman nedeni belirlemeye yeterli olur. Gerekirse diğer ileri tetkikler de yapılmalıdır.

#### OLGU 4

(Protokol no: 2105951) 49 yaşında erkek hasta (SH) son 3 ay içinde tekrarlayan epigastrik ağrı ve son 5 gündür bu şikayetine ateş ve sarılığın

da eklenmesiyle Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Bir kez kusması olduğunu ifade eden hastanın alkol, transfüzyon, hepatit veya ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Özgeçmişinde kolesistit nedeniyle 27 yıl önce başka bir merkezde kolesistektomi geçirdiği öğrenildi.

**Fizik inceleme:** Ateş=38.7°C, nabız=98/dk, TA=140/100 mm Hg; genel durumu iyi, cilt ve konjunktivalar ikterik, karın muayenesinde kolesistektomi skarı mevcut, organomegalı, hassasiyet, kitle veya kronik karaciğer hastalığına ait bulgu yoktu. Diğer sistem muayeneleri de normaldi.

**Laboratuar:** Hb=15.7, Hct=% 44.2, BK=12400, Plt=247000; periferik yayma= % 85 parçalı, % 10 çomak, % 5 lenfosit; ALT=320, AST=311, ALP=457, GGT=124, T.bil=4.9, D.bil=4.1, İ.bil=0.8, T.pr=6.9, albumin=4.1; PTZ=12.5 sn; Hepatit belirleyicileri negatif; sedimentasyon=32 mm/sa; abd. USG=Kolesistektomize, koledok (11 mm) ve intrahepatik safra yolları dilate.

#### TARTIŞMA

1. Öykü ve fizik incelemedeki hangi bulgular hastalığın benign veya malign olduğuna ait ipuçları olabilir?

Son 3 aydır semptomlarının olmasına rağmen genel durumunun iyi olması, kilo kaybı ve fizik incelemede kitle olmaması, şikayetlerinin ilerleyici değil tekrarlayan tarzda oluşу hepatik veya pankreatik malignansiden çok benign bir hepatobiliyer sistem patolojisini düşündürmektedir.

2. ERCP yapılan hastada koledokta taş ve genişleme bulunmuştur. Bunu nasıl açıklarsınız?

Safra kesesinde taş olan hastalarda yaklaşık % 10 oranında koledok taşı da bulunmaktadır. Kolesistektomi geçirmiş bir hastada koledok taşı saptandığında şu olasılıklar akla gelmelidir:

- Kolesisektomi esnasında var olan, fakat saptanamamış koledok taşı,
- Cerrahi sırasında safra kesesinin manipülasyonu ile koledoka geçmiş taş,
- Cerrahi sonrası dönemde oluşmuş primer koledok taşı.

3. ALT, AST artışı neye bağlı olabilir?

Komplike olmamış biliyer tikanıklıkta genellikle normal veya hafif artmış transaminaz düzey-

**■ İlaçlara bağlı kolestaz, safra içeriğinin tüm bileşenlerinin sekresyonunda ve/veya ekskresyonunda bozulma ile karakterize iken; bazı ilaçların (rifamisin, rifampisin, novobiosin gibi) sadece bilirubin transportunu etkilemesiyle oluşan izole hiperbilirubinemi ayrı bir antitedir ve kolestaz ile karıştırılmamalıdır.**

aya kadar uzayabilmektedir. Hepatit C'de genel biyokimyasal anormallik transaminaz artışı iken, sıkılıkla kronik kolestaz da tabloya eşlik eder. E tipi hepatit de kolesterolik seyir gösterebilir. Bunların dışındaki viral nedenler çok nadiren kolestaza yol açarlar.

Alkole bağlı ağır karaciğer yağlanması hepatomegali, sarılık, ateş ve kolesterolik enzim profili ile karakterizedir. Alkolik hepatitlerde de, siroz veya yağlanma olsun ya da olmasın, aynı klinik tablo görülebilir.

**Familyal:** Gebeliğin idiyopatik kolestazı genellikle son trimesterde görülen, doğuma kadar devam eden ve doğumdan hemen sonra kaybolan, deride kaşıntı ve sonrasında sarılığın eşlik ettiği, biyokimyasal incelemelerde kolestazla karakterize bir hastalıktır. Gebelik döneminde rastlanan sarılık nedenleri arasında viral hepatitlerden sonra ikinci sırada yer alır.

Benign rekürren intrahepatik kolestaz tekrarlayan kolestaz (kaşıntı+sarılık) ataklarıyla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, kronik karaciğer hastalığına ilerlemeyen bir antitedir. Diğer familyal intrahepatik kolestaz nedenleri olan Alagille sendromu, Byler sendromu ve nonsendromik duktal hipoplazi çocukluk çağında bulgu verir ve ilerleyici karaciğer yetmezliğine yol açarlar. Son zamanlarda benign rekürren intrahepatik kolestaz ve Byler sendromunun aynı genin farklı mutasyonları (kromozom 18q 21-22) ile ortaya çıkan, klinik seyrin ağırlığı açısından spektrumun iki ucunda yer alan kolesterolik bozukluklar olduğu öne sürülmektedir (11).

#### İmmünlöjik Karaciğer Hastalıkları:

**Primer Biliyer Siroz (PBS):** PBS interlobüler ve septal safra kanallarının yıkımıyla karakterize, kronik, ilerleyici, kolesterolik bir hastalıktır. İnsidansı 5.8-15/1.000.000 olup, hastaların % 95'i 30-64 arasında orta yaşılı kadınlardır. Hastaların şikayetleri sıkılıkla kaşıntı, bazen de eşlik eden sarılıktır. Etyolojide birçok faktör suçlanmakla birlikte, esas faktörün otoimmün olduğu düşünülmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinin rutin uygulanması hastaların asemptomatik evrede saptanmasına fırsat vermektedir. Tanı serum ALP'de ve antimitokondriyal antikor'da (AMA) artışla konur. AMA PBS'li

**Tablo 9.** Hepatosellüler kolestaz yapan ilaçlar

#### 1. Pür kolestaz

- Seks hormonları
- Anabolik steroidler
- Seks hormon antagonistleri

#### 2. Kolesterolik hepatit

- Fenotiyazinler (klorpromazin)
- Antikonvülzanlar (karbamazepin)
- Antimikrobiyal ajanlar (amoksilin-klavulanik asit, dapson, eritromisin, flucloksilin, nitrofurantoin, TMP-SMX, troleandomisin)
- Antiromatizmal ilaçlar (altın tuzları, propoksifen, sulindak)
- Oral hipoglisemik ve antidiyabetik ilaçlar (klorpropamid, karbimazol, metimazol)
- Kardiyovasküler ve antiaritmik ilaçlar (ajmalin, nifedipin, propafenon)
- Antikanser ve immünsupresifler (azatioprin, siklosporin)
- Antidepresan ilaçlar (amineptin, imipramin, iprindol)

**Tablo 10.** Akut duktular/duktal kolestaz yapan ilaçlar

Ajmalin	Klorpromazin
Allopurinol	Klorpropamid
Amoksilin-klavunat	Klindamisin
Azatioprin	Klometasin
Barbitüratlar	Metiltestosteron
Fenitoin	Sulpirid
Flukloksasilin	TMP-SMX
Kaptopril	Troleandomisin
Karbamazepin	

**Tablo 11.** Primer biliyer sirozun tanışal özellikleri

Asemptomatik
Rutin taramada artmış ALP
Serum AMA pozitifliği
Başka hastalıkların taranması sırasında, örn. hipercolesterolemİ
Hepatomegali
Semptomatik
Kaşıntıyı takiben gelişen ilerleyici sarılıkla başvuran, orta yaşılı kadın hasta
Hepatomegalı
Ksantom, ksantelezma, pigmentasyon artışı
Siroz ve komplikasyonlarına ait bulgular
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Serum AMA >1:40
ERCP-normal intrahepatik safra yolları
Karaciğer biyopsisi-florid safra kanalı lezyonu, duktopeni

hastaların % 90-95'inde artmış bulunur. AMA bu hastalık için spesifik değildir; otoimmün hepatit, ilaca bağlı hepatit, kollajen doku hastalıkları, primer sklerozan kolanjit, sifiliz ve miyokarditli hastaların küçük bir kısmında da artmış bulunmaktadır. AMA'nın 9 alt tipi (anti-M1 - anti-M9) vardır ve bunlardan anti-M2 (iç mitokondriyal membranda bulunan piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 kısmına karşı olan antikor) PBS için en spesifik olandır. AMA-negatif PBS hastaları da PBS'ye benzer klinik seyir gösterir ve bunların çoğunda anti-nükleer antikor (ANA) veya anti düzkas antikoru (ASMA) pozitif bulunur. AMA-negatif PBS'ye "otoimmün kolanjit" de denilmektedir. Karaciğer biyopsisi hastalık asemptomatik aşamada iken bile tanı koymadır. Biyopside portal, periportal, septal ve siroz evresi olmak üzere dört aşama tanımlanmıştır. Biyopside tanışal bulgular "duktopeni" (portal traktüslerin % 50'sinden fazlasında interlobüler safra kanallarının kaybı) ve "florid safra kanalı lezyonu"dur (interlobüler ve septal safra kanal epitellerinin segmental dejenerasyonu sonucu oluşan kazeasyon göstermeyen epiteloid granülomlar). Ayrıca, serumda GGT, kolesterol, safra asitleri, IgM artmıştır. Serum bilirubin düzeyi hastalık seyrince artarak 20 mg/dL'yi

**Tablo 12.** Primer sklerozan kolanjitli hastaların klinik spektrumu

Asemptomatik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Kronik kolestaz
Tekrarlayan kolanjit atakları
Kronik karaciğer hastalığına ait komplikasyonlar
Hastalığın laparotomide tesadüfen farkedilmesi

geçebilir. Serum ALT ve AST'de hafif bir artış görülür. Hastalığın doğal seyri olan ilerleyici kolestaz ve karaciğer hasarı fibroz ve sirozla eşlik eden son aşamaya ulaştığında bunlara ait biyokimyasal bulgular da tabloya eklenir.

PBS'ye çoğu zaman sıkılıkla kollajen doku hastalıkları olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar da eşlik eder. Hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ursodeoksikolik asit başarıyla kullanılmakla beraber kesin tedavi transplantasyondur. PBS'ye ait tanışal özellikler Tablo 11'de gösterilmiştir (12).

**Primer Sklerozan Kolanjit (PSK):** PSK, nedeni bilinmeyen, intra ve ekstrahepatik safra yollarının yaygın inflamasyon ve fibrosizi ile karakterize, kronik kolestazla seyreden bir hastaliktır. Hastaların % 70'i 40 yaş civarındaki erkeklerdir ve ERCP'nin yaygın uygulamaya girmesiyle son 10 yılda bildirilen olgu sayısı hızla artmıştır. Hastalık genellikle tanı anından itibaren 10-12 yıl içinde biliyer siroza ilerler ve karaciğer yetmezliğiyle ölüme yol açar. PSK'ya genellikle inflamatuar barsak hastalığı da (ülseratif kolit % 67, Crohn hastalığı % 8) eşlik eder. Ülseratif kolit hastalarının ise sadece % 5'inde PSK görülür. Hastaların klinik spektrumu Tablo 12'de gösterilmektedir. PSK tanısı klinik, biyokimyasal, radyolojik ve bazen de patolojik kriterlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulur. Biyokimyasal testlerden, serum ALP belirgin artmış, transaminazlar ise hafif artmış bulunur. Serum bilirubini hastalık aktivitesine paralel olarak artıp azalmalar gösterir. Hastaların % 70'inde yüksek bulunan serum ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) düzeylerinin hastalıkla ilişkisi henüz açılığa kavuşmamıştır. PSK tanısında en önemli metod ERCP'dir (Tablo

**Tablo 13.** Primer sklerozan kolanjitin radyolojik ve histolojik özellikleri

**Radyoloji (ERCP) bulguları**

Yaygın, multifokal, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında striktürler (daralma)

Kısa striktürler

Divertikül benzeri genişlemeler

**Histolojik bulgular (Ludwig Evreleme Sistemi)**

Portal evre (1): Portal hepatit, "limiting plate"e sınırlı

Periportal evre (2): Periportal fibrozis/inflamasyon, "limiting plate"i aşmış

Septal evre (3): Septal fibrozis/köprüleşme nekrozu

Siroz evresi (4): Biliyer siroz

**Malignansi:** Lenfomalarda sarılık nedenleri üç grupta toplanmaktadır:

A) Tümøre bağlı nedenler: 1. Ekstrahepatik biliyer tikanıklık, 2. Intrahepatik nedenler a) Tümör infiltrasyonu b) İdiyopatik kolestaz, 3. Hemoliz;

B) Tedaviye bağlı nedenler: kemoterapi veya radyoterapiye sekonder hepatosellüler bozukluk;

C) Diğer: 1. Viral hepatit, 2. Konjugasyon bozuklukları.

Non-Hodgkin lenfomada sarılık nedeni hepatic biliyer tikanıklık iken, Hodgkin hastalığında tümör infiltrasyonudur. Tümöral infiltrasyon kitle lezyonu veya infiltratif tarzda kendini gösterebilir. Hodgkin hastalığında karaciğer tutulumu biyopsi ile % 10, otopsi çalışmalarında ise hastalık süresince % 60'a varan oranlarda bildirilmektedir. Karaciğer tutulumuna ait bulgular genellikle nonspesifiktir ve sıklıkla hepatomegali ve ALP artışı ile karakterizedir. Sarılık ise % 13-33 oranında görülür, fakat başlangıç bulgusu olarak sarılık görülmesi nadirdir. Hodgkin hastalığında sarılığın tümöral infiltrasyondan sonraki sık görülen nedeni idiyopatik kolestazdır. Bu antite, histolojik olarak tümöral tutulum veya ekstrahepatik tikanıklık olmadan, intrahepatik kolestaz olmasıyla karakterizedir. Bu tür kolestazın nedeninin tümörün salgıladığı androjen veya 17-alkillenmiş estrogen benzeri hormonlar ve hepatik mikrozomal fonksiyonlarda bozulma olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, son zamanlarda küçük intrahepatik safra kanallarının kaybıyla karakterize "vanishing bile duct syndrome"un Hodgkin hastalığındaki idiyopatik kolestazın mekanizmalarından biri olduğu gösterilmiştir ve bu durumun erken dönemde biyopsi ile ortaya konması önemlidir, çünkü genellikle ilerleyici karaciğer harabiyeti klasik tedavi yaklaşımlarına cevap vermemektedir. Bu durumda Hodgkin hastalığının kür sağlanabilen bir malignansı olduğu düşünülürse, karaciğer patolojisinin "vanishing bile duct syndrome" nedeniyle olduğu durumlarda transplantasyon önerilmektedir (13-15). Hipernefroma ve hepatosellüler bozukluğun birlikte oluşuna "nefrojenik hepatik disfonksiyon sendromu" da denilmektedir. Bu sendrom metastatik olmayan hipernefroma hastalarında ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve ALP,

13). Hastalığın diğer bir özelliği, kolestaz ve kronik karaciğer hastalığının komplikasyonlarının yanısıra spesifik komplikasyonlarının varlığıdır. Bunlar kolanjıt, kolanjiokarsinom (% 10), bili-yer striktür ve safra yollarında taş oluşumudur. Tedavide, seçilmiş hastalara transplantasyon uygulanmaktadır (12).

**Kistik Karaciğer Hastalıkları:** İnterhepatik safra yollarında çok sayıda kistik dilatasyonla karakterize Caroli hastalığı kolestazla seyredebilen konjenital bir hastalıktır. Akkiz kistik hastalıkların ise en tipik örneği Ekinokokların etken olduğu hidatik kist hastalığıdır.

**Ekstrahepatik Bakteriyel Enfeksiyonlar:** İnterhepatik kolestazın sık görülen nedenlerindendir. Bakteriyel enfeksiyonların etkeni sıklıkla gram-negatif, daha az oranda gram-pozitif mikroorganizmalar olup, enfeksiyon odakları çoğunlukla divertikülit, appendiks absesi, pelvik enfeksiyon veya abse, piyelonefrit, kolesistit, endokardit ve pnömonidir (genellikle *Streptococcus pneumoniae*'nın etken olduğu lobär pnömoni). Bu tür kolestazın patofizyolojisi kesin bilinmemekle birlikte, esas faktörün dolaşımındaki endotoksin olduğu düşünülmektedir.

**Total Parenteral Beslenme:** Total parenteral beslenme yağlı karaciğer, kolestaz, portal inflamasyon, kolelitiyazis, nadiren steatonekroz ve mikronodüler siroz olmak üzere değişik karaciğer patolojilerine yol açar. Neden olduğu kolestaz genellikle 3-4 haftalık beslenme sonrasında görülür ve infüzyon kesilince düzelir.

**Tablo 14.** Postoperatif sarılık nedenleri

Bilirubinin fazla üretimi
Hemoliz
Transfüzyon
Hematom rezorpsiyonu
Açık kalp cerrahisi; protez kapaklar
Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu
Hepatik sarılık tablosu
İlaçlar
Viral hepatit
İskemik veya hipoksik zedelenme
Hepatik rezeksyon
Kolestatik sarılık tablosu
İlaçlar
Sepsis
Benign intrahepatik kolestaz
Ekstrahepatik obstrüksiyon
Safra yolu zedelenmesi
Koledokolityazis
Pankreatit

GGT, 5'-nukleotidaz artışı ile karakterizedir. Ayrıca % 10'a varan oranlarda hiperbilirubinemi ve sarılık görülmektedir.

**Postoperatif Kolestaz:** Postoperatif dönemde görülen karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve sarılığın çok çeşitli nedenleri vardır (Tablo 14). Benign postoperatif intrahepatik kolestaz, genellikle büyük abdominal cerrahi veya uzun süren operasyon geçirmiş ve hepatik perfüzyonun azaldığı bir dönemin veya konjestif kalp yetmezliğinin olduğu, ayrıca artmış bilirubin yükünün eşlik ettiği (çok sayıda kan transfüzyonu/hematom) durumlarda, cerrahi sonrası 1-4. günlerde sarılık ortaya çıkar ve 3-10. günlerde bilirubin düzeyi en yüksek seviyeye ulaşır. Direkt ve indirekt bilirubin birlikte yükselir ve total bilirubin 40 mg/dL'ye kadar yükselabilir. Ameliyat sonrası üçüncü haftada bilirubin düzeyi düşmeye başlar. Serum transaminazları, AST daha fazla olmak üzere hafifçe yükselirken, ALP orta derecede yükselir; ayrıca PTZ, amonyak ve albuminde hafif düzeyde değişiklik olabilir. Abdominal USG normaldir ve cerrahi sonrası hiperbilirubinemiye yol açabilen diğer nedenleri (ekstrahe-

**Tablo 15.** Ekstrahepatik kolestaz nedenleri

Biliyer hastalıklar
Koledokolityazis
Kolanjiokarsinoma
Benign biliyer striktür
Primer sklerozan kolanjit
Diğer
Pankreas hastalıkları
Karsinom
Akut pankreatit
Kronik pankreatit
Retroperitoneal ve duodenal hastalıklar

atik tıkanıklık, postoperatif kolesistit, pankreatit vs.) ekarte etmek için yapılması gereken öncelikli bir tanı aracıdır. Benign postoperatif kolestaz tanısı koyabilmek için hemoliz, viral hepatit, sepsis, anestezi ve ilaçlara bağlı kolestaz ve cerrahi öncesi karaciğer hastalığının da uygun testlerle ekarte edilmesi gereklidir. Karaciğer biyopsisi yapıldığında intrahepatik kolestaza ait bulgular dışında patoloji görülmez.

## EKSTRAHEPATİK KOLESTAZ

Ekstrahepatik obstrüksiyonun çok sayıda nedeni vardır. Patolojinin bulunduğu anatomi bölgeye göre obstrüksiyon nedenlerinin sınıflandırması Tablo 15'de verilmiştir. Biliyer etyoloji arasında en sık görülen koledokolityazis olup, primer sklerozan kolanjit, kolanjiokarsinom ve cerrahiye bağlı benign biliyer striktür daha az görülür. Koledokolityaziste bilirubin düzeyi genellikle 2-5 mg/dL olup nadiren 12 mg/dL'den fazladır; sıklıkla ateş ve karın ağrısı eşlik eder ve sarılık çoğu zaman geçici ve kısa süreli olarak görülür. Ayrıca, hastaların çoğunda biliyer kolik öyküsü bulunur. Fakat bazen karın ağrısı esas şikayet olmayıp, uzun süren sarılık ön plandadır ve bu gruptaki hastalarda uzamiş tıkanıklık biliyer siroza yol açabilir. Bazı hastalarda da sarılık, yüksek ateş, titreme ve sağ üst kadran ağrısıyla karakterize bakteriyel kolanjit, hatta daha ağır olgularda hipotansiyon ve septik şok tablosu görülebilir.

Primer sklerozan kolanjit izole bir hastalık olarak veya genellikle ülseratif kolit olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte görülebilir. PSK'da olduğu gibi safra yollarında çok sayıda daralma ve genişlemelerle karakterize tablo bazı kemoterapötik ajanların hepatik arter yoluyla infüzyonunu takiben oluşabilir. Kolanjiokarsinomda genellikle koledok tama yakın tikanmadan sarılık gözlenmez, bu nedenle hastalık geç farkedilir. Tümör sağ ve sol ana hepatik safra kanalının birleştiği yerde ise (Klatskin tümörü), bu kanalların birisi tamamen tıkansa bile sarılık olmayıpabilir ve ancak diğeri de tıkandığında ortaya çıkar. Biliyer tikanıklığın diğer nadir rastlanan nedenleri ise hemobili, Mirizzi sendromu (koledok kanalının, sistik kanal ya da safra kesesi boyunca tıkanan bir taş nedeniyle obstrüksiyona uğraması), koledoku da içine alan Caroli hastalığı, koledok kisti, adenomiyom, koledok içine hidatik kist rüptürü, metastatik kanserler, karaciğer hilusu veya safra yollarının lenfoma tutulumu, biliyer ektazi ve safra yollarının paraziter infestasyonudur (Askariyazis gibi).

Koledok tikanıklığına yol açan pankreatik patolojiler karsinomlar ve akut ve kronik pankreatite ait komplikasyonlardır. Pankreas başı kanseri bunlardan sık görülen önemli bir nedendir. Bu hastalarda uzun süredir olan sarılık, kilo kaybı, malabsorpsiyon bulguları ve genellikle koledokolithazistekinden daha yüksek (genellikle  $>15$  mg/dL) bilirubin düzeyi mevcuttur. Malign darlıklara bağlı kolanjitten ateş koledok taşı veya cerrahi sonrası biliyer darlıklara bağlı kolanjitten olduğu kadar sık rastlanan bir bulgu değildir. Akut pankreatitte pankreaslarındaki ödem genellikle koledokta kısmi bir tikanıklığa yol açar ve nadiren sarılıkla sonuçlanır; akut pankreatitli bir hastada sarılık varsa pankreatit nedeni olarak mutlaka koledok distalinde tikanıklığa yol açmış bir taş ekarte edilmelidir. Kronik pankreatitte pankreatik kanalın fibrotik daralmasına bağlı veya psödokist basisi nedeniyle distal koledok bölgesinde obstrüksiyon olabilir.

Duodenum ve retroperiton patolojileri çok nadiren distal koledok bölgesinde tikanıklığa yol açar. Bunların bazıları ampuller kanser, duodenal Crohn hastalığı, duodenal eozinofilik enterit, duodenal divertikül, hepatik arter anevrizması, künt travmaya bağlı retroperitoneal kanama ve intramural duodenal kanamadır.

**Tablo 16. İnfiltratif karaciğer hastalıkları**

**Sistemik amiloidoz**

**Granulomatoz hepatit**

- Enfeksiyonlar
- Ilaçlar
- Malignansı
- Sarkoidoz
- Diğer

**Primer ve metastatik karsinomlar**

**Hematolojik malignansiler**

**D. İnfiltratif Karaciğer Hastalıkları**

İnfiltratif karaciğer hastalıkları sistemik amiloidoz, granulomatoz hepatit, primer ve metastatik karsinomlar ve hematolojik malignansileri içerir (Tablo 16). Sarılık nedenleri arasında nispeten seyrek rastlanan bu gruptaki hastalıklara sıkılıkla serum ALP artışı eşlik eder. Karaciğer parankiminde birikebilen amiloidozda genellikle klinik ve laboratuar bulgularında belirgin bir anomalilik yoktur, fakat bazen aşırı amiloid infiltrasyonuna bağlı derin bir kolestaz ve ileri derecede artmış serum bilirubini tabloya eşlik eder. Granulomatoz hepatitin etyolojisinde çok sayıda hastalık vardır: enfeksiyonlar (bakteriyel: tüberküloz, lepra, bruselloz; mikotik: histoplazmoz, koksidiomikoz; parazitik: şistozomiazis, toksokokariasis; viral: infeksiyöz mononükleoz, CMV, psittakoz; riketsiya; spiroketal: sifiliz), ilaç ve yabancı cisim reaksiyonu (berilyum, allopurinol, sulfonamid, fenilbutazon, klorpropamid, kinidin) ve diğer (sarkoidoz, primer biliyer siroz, Crohn hastalığı, lenfoma). Granulomatoz hepatitte serum ALP genellikle belirgin artmışken, bilirubin hafifçe artar ve klinik olarak sarılık görülmesi nadirdir. Eğer sarılık varsa granulomatoz hepatitin etyolojisi tüberküloz veya sarkoidozdur. Primer ve metastatik karsinomlarda eğer karaciğerdeki tümör yükü fazlaysa sarılık görülebilir. Karaciğer infiltrasyonu neticesinde sarılığa yol açabilen hematolojik malignansiler ise Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom ve myeloid metaplazidir.

**Tablo 17.** Sarılık ayırıcı tanısında başlangıç testleri

Öykü ve fizik muayene
İdrar ve gayta incelemesi
Serum biyokimyası
Bilirubin
ALT, AST
Albumin
Kantitatif immünglobüliner
ALP
Hematoloji
Hemoglobin, beyaz küre, trombosit
Periferik yayma
Protrombin zamanı (IM vit K'dan önce ve sonra)
Akciğer grafisi

Öyküsünün olmaması, aile öyküsünün pozitif oluşu, nispeten yüksek bilirubin düzeyleri ve başlangıç yaşı gözönüne alınarak teşhis edilir.

Direkt hiperbilirubinemili bilirubin metabolizmasının ekskresyon ve drenaj aşamalarını ilgilendirir ve ayırıcı tanı yapmak daha zordur; sıkılıkla ileri testlere (USG, tomografi, ERCP, PTK, karaciğer biyopsisi, sintigrafi gibi) başvurulur. Kolestazla seyretmeyen direkt hiperbilirubinemili nedenlerinin tanınması veya ekarte edilmesi daha kolaydır. Herediter direkt hiperbilirubinemiler kaçınının olmaması ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmadan, izole bilirubin artışı ile karakterizedir. Sarılık tanısında en zor adım, hepatosellüler hastalıklarla kolesterolik sarılık nedenlerinin ayrılmasıdır. Hepatosellüler hastalıklarda kaçıntı genellikle olmaz, transaminazlar belirgin olarak artarken ALP normal veya hafif artmış bulunur, fakat bu kesin bir kural değildir. Hepatosellüler hastalıkların kesin tanısını koyalırmak için sıkılıkla karaciğer biyopsisi gereklidir. Kolestazdan şüphelenildiği durumlarda ilk yapılacak test USG'dır, neticede safra yolları genişlemesi gözlenirse ERCP (ilk tercih) veya PTK yapılır, safra yollarında genişleme yoksa karaciğer biyopsisine başvurulur (Tablo 18).

Sarılık ayırıcı tanısında çeşitli araştırmacılar hastanın başlangıç klinik ve laboratuar verilerinin kullanıldığı, bilgisayar yardımı algoritmalar geliştirmiştir (16). Sarılığın obstrüktif ve obstrüktif olmayan iki gruba ayırmada % 90 civarında doğruluk değeri olduğu bildirilen bu tür algoritmaların, yatakbaşı değerlendirme 'cep kartı' olarak kullanılması önerilmektedir (Tablo 19).

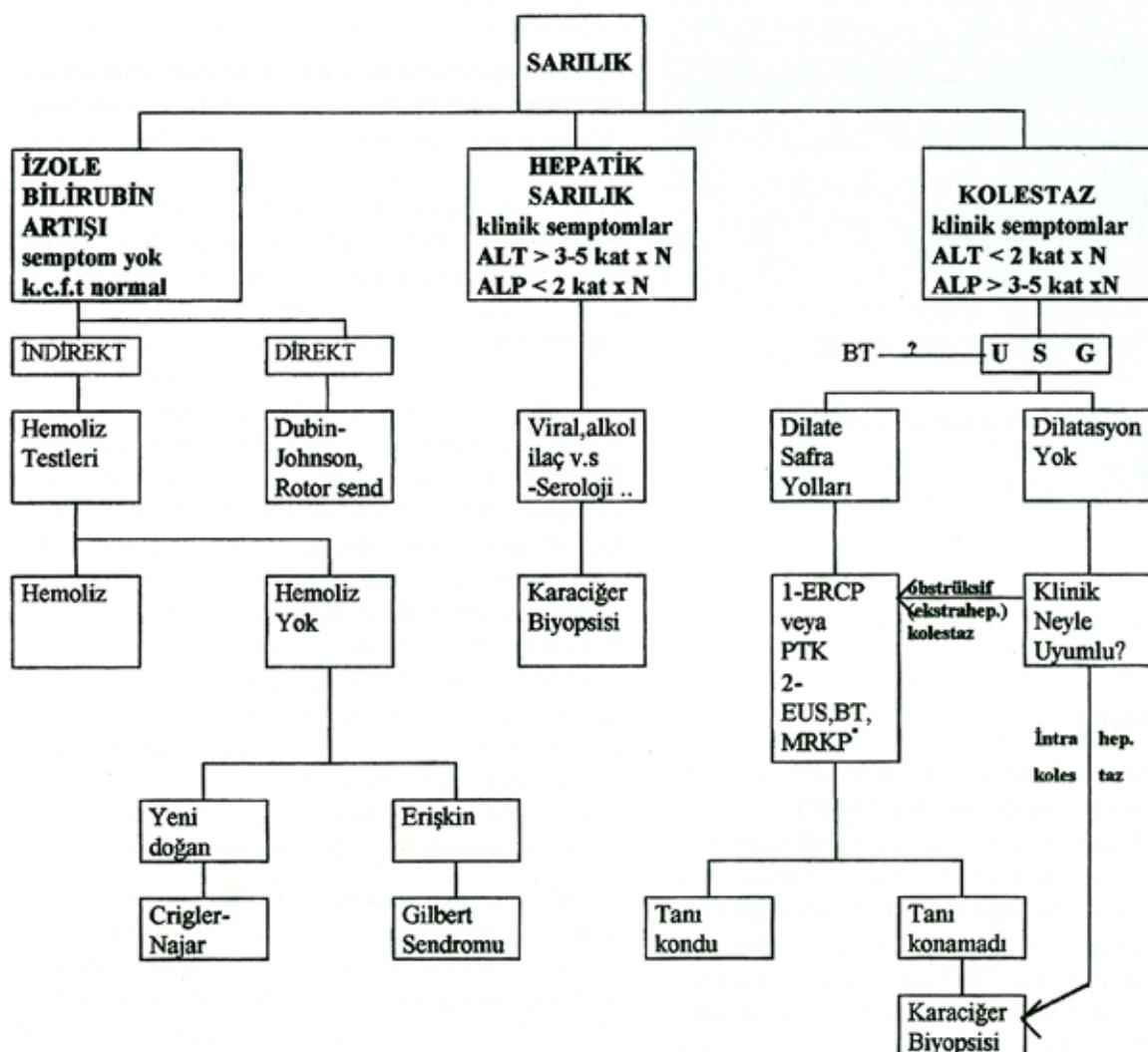
## ÖYKÜ

Sarılıkla başvuran hastanın semptomları nedeni açıklamaya yönelik değerli ipuçları verir. Koyu veya çay rengi idrar, direkt hiperbilirubinemini eşlik ettiği hepatosellüler ve kolesterolik hastalıklarda görülür. Kaçıntı kolestazla ilişkilidir, fakat nadiren hepatosellüler hastalıklarda da görülmeye karşın, indirekt hiperbilirubinemide görülmez. Sağ üst kadran ağrısı ve ateş birlikte genellikle koledokolitiazis veya biliyer striktüre ikincil gelişen ekstrahepatik biliyer tikanıklığı bağlıdır ve bazen tabloya kolanjit de eklenmiş olabilir; ayrıca titreme ataklarının oluşu bakteremiyi düşündürür. İlacın bağlı veya

## SARILIK TANISI

Sarılıkta ayırıcı tanıya ait başlangıç verileri; klinik (öykü ve fizik muayene), biyokimyasal ve hematolojik testler, idrar ve gayta incelemesi ve akciğer grafisinden elde edilir (Tablo 17). Bilirubinin üretim aşamasından konjugasyon aşamasına kadar olan hastalıklarda predominan olarak artan indirekt bilirubindir ve başlangıç testlerinin değerlendirilmesiyle bu hastalıkların tanısı konur. Indirekt bilirubin albumine bağlanmadığı için glomerüler filtrata geçemez, dolayısıyla bu tür patolojilerde bilirubinüri olmaz. Direkt hiperbilirubinemilerde ise genellikle idrarda bilirubin bulunur, fakat bazen (obstrüksiyon giderildikten sonraki erken dönemde olduğu gibi) uzun süreli ve derin sarılıkta direkt bilirubinin albumine irreversibl bağlanmasıyla oluşan bilirubin konjugatı idrara çıkmaz. Üretim nedenli sarılıklarda periferik yayma, hemoliz testleri (direkt ve indirekt Coombs, retikülosit, haptoglobulin..), gerekirse eritrosit ömrü tayini ve kemik iliği incelemesi gibi ileri hematolojik tetkiklerle tanıya gidilir. Taşınma bozuklukları (siroz, kalp yetmezliği, portokaval şant) dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile kolaylıkla ayırt edilir. Alım bozuklukları detaylı ilaç öyküsü ve Gilbert hastalığının düşünülmesiyle tanınabilir. Konjugasyon bozuklukları genellikle karaciğer hastalığı

**Tablo 18.** Sarılık ayırıcı tanısı için algoritma



? : 1. Teknik nedenlerle USG bilgi vermezse (obezite, gaz artefaktı..)

2. USG normal, fakat obstrüksiyon şüphesi varsa

3. Malignansi evrelemesi için.

\* : Ekstrahepatik kolestazın nedeni araştırılırken ERCP ve/veya PTK "altın standart" yöntemlerdir. EUS (endoskopik USG), BT (bilgisayarlı tomografi), MRKP (magnetik rezonans kolangiopankreatografi) bu yöntemlere yardımcı olarak veya özel bazı endikasyonlarda değerlidir.

viral hepatit ve alkolkaraciğer hastalığında da karın ağrısı ve ateş olabilir (titreme atakları olmaz). Sırtaya yayılan ve öne eğilmekle hafifleyen sürekli karın ağrısı retroperitoneal lokal invazyon gösteren pankreas kanserinin karakteristik özelliğiidir. Pankreasın baş kısmındaki kanserler koledok alt ucuna bası yapmak suretiyle sarılığa neden olup, karın ağrısına yol açmayıabilirler. İkterik sendromlarının çoğu hal-

sizlik, iştahsızlık, bulantı gibi konstitusyonel semptomlara neden olur, fakat bunların ayırıcı tanıya fazla katkısı yoktur.

Sarılıklı hastanın başvuru semptomlarından ziyade, semptomların başlangıç zamanı ve süresi ayırıcı tanıya ulaşmadada daha önemlidir. Ateşle birlikte yakın zamanda ve ani olarak başlamış karın ağrısı koledok taşıını düşündür-

**Tablo 19.** Sarılık ayırıcı tanısı için algoritma

	Med - Cer +	Akut - Kron +	Ben- Mal +		Med - Cer +	Akut - Kron +	Ben- Mal +
Yaş: 31-64 >64	+7 +12	+5 +5		FİZİK MUAYENE Spider	-6	+11	
GEÇMİŞTEKİ ÖYKÜ							
Siroz nedenli sarılık	-7	+8		Asit	-3	+6	
Kanser: GIS, pankreas safra yolları, meme	+10		+7	Karaciğer nodüller		+5	
Lösemi, malign lenfoma	-13			Safra kesesi Courvosier Sert veya hassas	+16 +5		+11
Biliyer kolik öyküsü veya kolelityazis	+3	+7	-7				
				BİYOKİMYA Serum bilirubin >10xNormal	+5	-5	+5
Konj. kalp yetmezliği		-7		Serum ALP 400-1000 U/L (1.5-4xN) >1000 U/L (>4xN)	+6 +11		+6
ŞİMDİKİ ÖYKÜ				Serum AST 40-319 U/L (1-8xN) >320 U/L (>8xN)	-10	+5 +1	+6
>2 hafta			+7				
Karin üst kadranda ağrı				Faktör düzeyi 2, 7, 10 <0.55		+8	+5
Şiddetli	+9		-6	0.56-0.70		+5	+5
Hafif veya orta	+4						
Ateş				Serum LDH			
Titreme ile birlikte		-3	-5	>300 U/L			
Titreme yok		-6	-10 .	(>3xN)		-5	+7
Tekrarlayan sarılık	+5		-5	TOPLAM b			
Kilo kaybı >2 kg			+4	TOPLAM a			
Alkol							
1-4 kadeh/gün	-4						
>4 kadeh/gün	-4	+4		Sabitler	-19	-21	-8
<b>TOPLAM a</b>				<b>TOPLAM SKOR</b>			

**KURALLAR**

1. Tabloda belirtilen değerlere göre semptom ve bulgular skorlanır.
2. Elde edilen skorların toplamıyla Toplam a ve Toplam b bulunur.
3. Toplam a, Toplam b ve sabitin toplanmasıyla her sütun için ayrı bir Toplam skor bulunur.
4. Örnek olarak, eğer birinci sütunda (medikal veya cerrahi) toplam skor negatifse medikal sarılık olasılığı daha fazladır. Cerrahi sanılık olasılığı, (1- medikal olasılık) olarak bulunur. Birinci sütunda toplam skor -6 ise medikal sanılık olasılığı % 80, cerrahi sanılık olasılığı % 20'dir.
5. Daha sonra her sütun için bulunan toplam skorlara uygun olasılık yüzdeleri not edilir.  
(Medikal: A, Cerrahi: B, Akut: C, Kronik: D, Benign: E, Malign: F)
6. Sonuçta dört ayrı sarılık grubuna ait olasılıklar aşağıdaki şekilde bulunur:

Akut medikal=AxC

Kronik medikal=AxD

Benign cerrahi=BxE

Malign cerrahi=BxF

SKOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-18	19-22	>23
OLASILIK	.50	.56	.61	.67	.72	.76	.80	.83	.86	.89	.91	.93	.94	.95	.96	.97	.98	.99	1.0

rür; özgeçmişte biliyer kolik atakları, dispepsi ve yağ intoleransının varlığı bu ihtimali güçlendirir. Aile öyküsünde hepatit, anemi, splenektomi veya kolesistektominin oluşu sırasıyla hepatit, hemolitik anemi, konjenital hiperbilirubinemi ve safra kesesinde taş ihtimalini akla getirir. Haftalardır olan sürekli sarılığa, kilo kaybı, depresyon ve malabsorpsiyon eşlik ediyorsa pankreas kanseri öncelikle düşünülecek tanıdır. Viral hepatitlere genellikle prodromal semptomlar eşlik eder. Hepatit B'ye bağlı sarılıkta haftalar öncesine ait halsizlik, eklem ağrısı, ateş ve deri döküntüsü öyküsü mevcutken, hepatit A'ya bağlı prodromal semptomlar GLS ve üst solunum yolunu ilgilendirir ve kısa sürelidir. Viral hepatitten şüphelenildiğinde seyahat öyküsü, enfekte kan veya kan ürünleriley transfüzyon veya enjeksiyon yoluyla temas, intravenöz ilaç kullanımı, dövme uygulaması, seksUEL temas ve sarılıkla kişiyle temas sorgulanmalıdır.

Diğer organlara ait semptomların sorgulanması da sarılık nedenini anlamaya yönelik ipuçları verebilir. Ülseratif kolitte gözlenen kronik, intermitan kanlı ishal öyküsü sklerozan kolanjitin araştırılmasını telkin eder. İshal, sklerozan kolanjit gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir ve hasta sarılıkla başvurduğunda henüz karaciğer patolojisi inaktif dönemde olabilir; aksine, sklerozan kolanjit ülseratif kolitin ilk bulgusu olarak kliniğe yansiyabilir. Primer biliyer siroz Sjögren sendromu, tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Kronik öksürük, yutma güçlüğü, erken doyma hissi, defekasyon alışkanlığında değişme ve deri lezyonları gibi bulgular değişik organlardan, hepatobiliyel sisteme metastaz yapmış malignansilere ait ipuçlarıdır. Libidoda azalma,

sekonder amenore ve impotans kronik karaciğer hastalığı nedeniyle olabilir. Safra kesesinde taş şüphesi olduğunda, risk faktörleri olan etnik köken, obezite, ileal patoloji (Crohn hastalığı gibi), kronik hemoliz ve siroz sorgulanmalıdır.

İlaç ve alkol kullanımı da öyküde mutlaka detaylı olarak ortaya konmalıdır. Bazı hastalar sıkça kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ve oral kontraseptifler gibi hepatoselüler ve kolestatik hastalık yapabilen ilaçları, önemsemeyikleri için söylemezler, bunlar da öykü alırken sorulmalıdır. Alkol kullanımını mutlaka hasta yakınlarına da sorularak, varsa ortaya konmalıdır. Ayrıca, aile öyküsünde veya özgeçmişte sarılık veya karaciğer hastalığı öyküsü Gilbert sendromu, gebelik kolestazı ve benign intrahepatik kolestaz gibi hastalıklara işaret edebilir.

## FİZİK MUAYENE

**Yaş ve Cins:** Orta yaşı, obez, çok sayıda doğum yapmış bir kadında safra kesesinde taş ihtimali yüksektir. Hepatit A'nın görülme insidansı erişkin yaşlarda azalırken, B ve C tipinde böyle bir özellik yoktur. Kansere bağlı biliyer tikanıklık ileri yaşlarda siktir. İlaçla bağlı sarılık ise çocuklarda nadiren görülür.

**Genel Bulgular:** Aneminin olması hemoliz, kanser veya siroza işaret edebilir. Belirgin kilo kaybı kanseri düşündürür. Hastanın renginin açık sarı olması hemolitik nedeni, portakal sarısı olması hepatosellüler nedeni ve yeşile yakın olması uzun süredir varolan biliyer tikanıklığı belirtir. Alkolik hastalarda siroza ait muayene bulguları aranmalıdır. Ayrıca, sarılıklı bir hastada lenfadenopatiler not edilmeli, primer tümör olabilecek meme, tiroid, mide, kolon, rektum ve akciğer muayenesi ihmal edilmemelidir.

**Bilinç Durumu:** Hepatosellüler sarılıklarda hafif derecede şahsiyet değişikliği ve entellektüel fonksiyonlarda bozulma olabilir. Fetur hepatikus ve flapping tremor'un oluşу hepatic komaya gidişi gösterebilir.

**Deri Bulguları:** Derinin küçük travmalarla bile morarması koagülasyon bozukluğunu gösterirken, purpurik lezyonlar sirozdaki trombosistopeni nedeniyle olabilir. Sirozda ayrıca spider, palmar eritem, beyaz tırnak ve sekonder killan-

**S**arılık tanısında en zor adım, hepatosellüler hastalıklarla kolestatik sarılık nedenlerinin ayrılmasıdır.

---

## **S**iroyzdaki sarılığın derecesi öncelikle alta yatan hastalığa bağlı süregelen hepatosit hasarının şiddetine bağlıdır ve inaktif sirozlu hastalarda normal veya hafif artmış bilirubin düzeyleri gözlenir.

---

mada azalma görülebilir. Kronik kolesterolazda kaşıntı izleri, pigmentasyon artışı, parmaklarda çomaklaşma, gözkapaklarında ve ekstensör yüzeylerde ksantomolar ve hiperkeratoz izlenebilir. Çok sayıda venöz trombozun varlığı pankreas kanserini düşündürürken, ayak bileğinde ödem siroz veya karaciğer kanseri nedeniyle gelişmiş inferior vena kava tikanıklığında olabilir.

**Karin Bulguları:** Göbek çevresinde genişlemiş venlerin varlığı portal kollateral dolaşım ve sirozu gösterirken, asit siroz veya malign hastalık yüzünden olabilir. Çok büyük ve nodüler bir karaciğer kansere işaret eder, karaciğerin küçük oluşu ağır hepatit veya siroza gözlenir; bunun yanında karaciğer büyük ve düzgün yüzeyliyse ekstrahepatik kolesterolaz olasıdır. Alkolik veya yağlı karaciğerde de düzgün yüzeyli bir büyümeye gözlenir. Karaciğerin kenarı hepatit, konjestif kalp yetmezliği, alkolizm, bakteriyel kolanjit ve bazen de malignanside hassastır. Karaciğer üzerinde arteriyel üfürümün oluşu alkolik hepatit veya hepatosellüler kanseri düşündürür. Koledok taşında safra kesesi hassas veya Murphy işaretini pozitif olabilir. Palpabl, bazen de dışarıdan görülecek kadar büyümüş safra kesesi pankreas kanserini düşündürür. Ayrıca, karın tümör yönünden de incelenmeli, rektal muayene mutlaka yapılmalıdır.

**İdrar ve Gayta İncelemesi:** Bilirubinüri viral hepatit ve ilaca bağlı sarılıkların erken bir bulgusudur. İdrarda ürobilinojen olmaması koledokun tam tıkandığını gösterir. İdrarda ürobilinojen fazla miktarda mevcutken, bilirubinin olmaması hemolitik sarılık lehinedir. Gaytanın sürekli akolik olması safra yollarında tikanmayı gösterirken, gaytada gizli kan pozitifliği pankreas, ampuller bölge, GIS kanserleri veya portal hipertansiyonu düşündürür.

### RUTİN LABORATUAR TESTLERİ

Tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma, Coombs testi, kemik iliği ve eritrosit frajilitesi

gibi hematolojik testlerle hemoliz ve ineffektif eritropoetin bulguları araştırılır. Lökopeni ile birlikte rölatif lenfositoz hepatosellüler hastalıklarda görülür. Parçalı lökositlerde artma alkolik hepatit ve ağır viral hepatitlerde görülebilir. Lökositoz akut kolanjit ve malignansilerde görülür. Sarılık ayırıcı tanısında en önemli rutin laboratuar testleri; hepatosellüler nekroz sonucunda artan transaminazlar ve kolesterolazda artan kanaliküler kaynaklı ALP, 5'-nukleotidaz, lösin aminopeptidazdır. Serum transaminazlarının ve ALP'nin artış paterni, sarılığın hepatosellüler ve kolesterolaz olarak ayrılmasını sağlar (Tablo 18). Buna karşın, intrahepatik ve ekstrahepatik kolesterolazın ayrimında tek başına laboratuar testleri yeterli olmaz. Diğer önemli bir nokta ise, safra yollarının akut tikanmasından (koledok taşı gibi) hemen sonra transaminazlarda belirgin bir artış olabilir ve bu geçici artış 24-72 saat içinde hızla azalır. Serum albumin ve globulinleri kısa süreli sarılıkta pek değişmez, fakat kronik hepatosellüler sarılıkta albumin düzeyleri düşerken, globulin artar. Serum protein elektroforezinde, kolesterolaz sarılıkta alfa-2 ve beta globulinlerin, hepatosellüler sarılıkta ise gamma globulinların artmış olduğu görülür. Protrombin zamanındaki uzama kolesterolazda 1M vitamin K (3 gün, 10 mg/gün) uygulamasıyla normale dönerken, hepatosellüler sarılıkta çok az düzeltir veya değişmez. Hepatit A, B, C, CMV ve EBV'nin serolojik testlerle tayini viral etyolojiyi belirlemek için gereklidir. Akciğer filminin incelenmesiyle primer veya sekonder tümörlerle ait ipuçları ve hepatomegali veya nodüler karaciğere ait diyafram değişiklikleri görülebilir (1-3).

### ULTRASONOGRAFİ

Kolesterolaz ayırıcı tanısında başlangıç testlerinden sonra ilk başvurulan tanı aracıdır (17-24). Pratik, ucuz, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir, zararsız olması gibi avantajları vardır. USG ile 6 saatlik açlığı takiben (ideal olan uygulama) karaciğer, safra kesesi ve safra yolları ile

---

**A**kut pankreatitte pankreaslarındaki ödem genellikle koledokta kısmi bir tıkanıklığa yol açar ve nadiren sarılıkla sonuçlanır; akut pankreatitli bir hastada sarılık varsa pankreatit nedeni olarak mutlaka koledok distalinde tıkanıklığa yol açmış bir taş ekarte edilmelidir.

---

panreas değerlendirilir. Biliyer obstrüksiyonu belirlemeye duyarlılığı % 88-98, özgüllüğü ise % 86-100 civarındadır. Biliyer obstrüksiyonun en önemli göstergesi safra yolu dilatasyonudur. Safra yolu çapının genişliği, uygulanan radyolojik tetkikler için farklıdır. USG için bu değerler, koledokta 6-8 mm, ana hepatik kanalda 5-6 mm'dir. Obstrüksiyon olmadan safra yollarında genişleme ileri yaşta ve geçirilmiş biliyer cerrahi durumlarında görülür. Ayrıca, duktal ektazi ile obstrüksiyonun ayrılması gereklidir, yağlı yemek öncesi yapılan USG normalken, yemek sonrası genişleme olursa bu obstrüksiyonu gösterir. Diğer önemli bir nokta, safra yolu obstrüksiyonu akut, parsiyel veya intermitan olduğunda duyarlılık azalır. Ayrıca, USG, obstrüksiyon nedeni olarak karaciğer, biliyer sistem, pankreas, duodenum veya retroperitonealı küçük bir kitle lezyonu veya sklerozan kolanjit gibi safra yollarının genişlemediği durumlarda adı geçen eksrahepatik kolestaz nedenleri hakkında yeterli bilgi sağlamayabilir. Tetkikin safra kesesi taşlarını belirlemeye duyarlılığı çok yüksekkent, koledok ve sistik kanaldaki taşlar için düşüktür. USG'nin koledokolitiazis tanısında duyarlılığı çeşitli otörler tarafından % 10-82 gibi farklı oranlarda (ortalama % 55 civarında) bildirilmektedir. USG'nın duyarlığını kısıtlayan hastaya ait faktörler ise obezite, barsak gazı ve cerrahiye sekonder olarak normal anatominin bozulmasıdır. Ayrıca pankreasın ultrasonografik değerlendirilmesi, deneyimli radyologlarla bile, incelemelerin % 14'ünde yetersiz bilgi verir.

#### BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Ekstrahepatik biliyer tıkanıklığı göstermede BT, USG kadar duyarlı ve özgül bir yöntemdir (18). Ayrıca, distal koledok patolojilerinde, pankreas kanseri, koledokolitiazis, obstrüksiyon seviyesinin tayini, sklerozan kolanjit ve duodenal tümörlerin tanısında USG'den üstünür. USG'ye göre dezavantajları; pahalı oluşu, uzun süre olması, yaygın olmayışı ve radyasyon etkisinin olmasıdır. Özette, USG ve BT, ekstra-

hepatik obstrüksiyonun spesifik nedenini belirlemeye birbirlerini tamamlayıcı yöntemlerdir.

#### HEPATOBİLİYER SİNTİGRAFİ

99m-teknesium-iminodiasetik asit bileşikleri hepatositlerce alınır ve safra yollarına ekskrete edilir. Normal olarak, IV enjeksiyondan sonra 15 dk içinde koledokta, 60 dk içinde ise duodenumda aktivite izlenir. Patoloji varsa, biliyer obstrüksiyonun ilerisinde aktivite izlenmez. Hepatobiliyel sintigrafının bugün için kullanımı, yanlış pozitifliğinin yüksek olmasından dolayı, sadece safra yolu genişlemesinin olmayabildiği, erken dönemdeki veya intermitan obstrüksiyonla sınırlıdır (18).

#### PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİOGRAFİ (PTK) VE ENDOSkopİK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (ERCP)

PTK işlemi radyolog tarafından 22G ince, fleksibl bir iğne ile USG/floroskopi rehberliğinde karaciğere girilip, takiben kontrast madde enjeksiyonu ile safra yollarının görüntülenmesi suretiyle yapılır. Tekniğin başarı şansı intrahepatik safra yolları genişçe daha fazladır. Asit varlığında yapılması kontrendikedir. ERCP'de ise özofagogastrroduodenoskopı yapıldıktan sonra duodenal papilla bulunup kanüle edilir ve sonrasında koledok ve pankreas kanalına kontrast madde verilip çekilen grafiplerle, hepatobiliyel sistem ve pankreas değerlendirilir. PTK ve ERCP hepatobiliyel sistemin direkt görüntülenmesinin yanında aynı zamanda çok çeşitli tedavi seçeneklerini de (sfinkterotomi, balon ve basket uygulanması, stent konulması..) sundukları için değerli, fakat invazif tetkiklerdir. ERCP ve PTK'nın başarı ve komplikasyon oranları birbirine yakındır, fakat duodenum, periampuller bölge ve pankreas kanalını görüntülemesi, ayrıca genişlememiş safra yollarının bile daha rahat doldurulduğu ERCP işlemi genellikle birinci seçenek olarak uygulanmaktadır. ERCP'nin başarısız olduğu veya duodenal divertikül,

geçirilmiş gastrik cerrahi gibi teknik olarak zor olduğu durumlarda PTK tercih edilir (18).

### KARACİĞER BIYOPSİSİ

Sarılığın hepatosellüler ve intrahepatik kolestaza yol açan nedenlerini belirlemeye değerlidir. Derin sarılık olması biyopsi için kontrendikasyon oluşturur; ayrıca, kanama eğilimi olan hastalarda gerekli destek (taze donmuş plazma, trombosit ile PTZ <15 sn, trombosit >80.000 olduktan sonra) sağlanarak yapılmalıdır (3).

### ENDOSkopİK ULTRASONOGRAFİ (EUS)

EUS, küçük koledok taşlarını belirlemeye ve distal koledok bölgesindeki tümörlerin "direkt" görüntülenmesi ve lokal evrelemesinde (ERCP ile tümörün direkt kendisi değil, indirekt tümör bulguları olan stenoz veya prestenotik genişlemeler belirlenir) en duyarlı yöntemdir. Üst GIS ve pankreatik tümörlerin lokal

evrelemesinde sık olarak kullanılmaya başlanan bu yöntemin, teknik gelişmelere paralel olarak aynı seansta endoskop, endoskopik sonografi, ERCP, endoskopik stent ve drenaj konulması işlemlerine olanak sağlama günde gelecektir (25-27).

### MAGNETİK REZONANS

### KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (MRKP)

MRKP'nin ekstrahepatik obstrüksiyon nedenini belirlemeye duyarlılığı direkt kolanjiografik yöntemlere (ERCP, PTK) göre düşük, fakat diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksektir. Direkt kolanjiografik yöntemlerin yetersiz, başarısız veya değerlendirilemeyenin gücü olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Yüksek kalitede görüntü sağlanması, invazif olmaması ve iyonize radyasyon kullanılmaması avantajları; pahalı oluşu, klostromobisi olan hastalar ve metalik stent ve kalp pili olan hastalarda uygulanamaması dezavantajlarıdır (27).

## ÖRNEK OLGULAR

### OLGU 1

(Protokol no: 931882) 23 yaşında kadın hasta (HB) gebeliğinin 3. ayında, son iki aydır artan halsizlik, eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı, solukluk ve başağrısı şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünden çocukluğundan beri benzer yakınlarının olduğu ve değişik hekimlerce kendisinde kansızlık olduğu belirtilmesine rağmen, sosyal nedenlerden dolayı ileri tetkik yapılamadığı öğrenildi. Sarılık, ilaç veya alkol kullanımı, ameliyat, transfüzyon, kanama öyküsü yoktu.

**Fizik muayene:** Soluk görünümde, konjunktivalar hafif ikterik, apektste ve mezokardiyak odakta 2/6 midsistolik ejeksiyon üfürümü, palpasyonda karaciğer kosta altında 4 cm ele geliyor, traube alanı perküsyonda mat ve dalak palpe ediliyordu; asit, spider, ödem ve deri lezonu yoktu.

**Laboratuar:** Hb=8.8 g/dL, Hct=% 25, BK=5800,

Plt=277000, MCV=82, MCHC=36; retikülosit=% 8 (normali % 0.5-2); sedimentasyon=45 mm/sa; total bilirubin=3.5, direkt bilirubin=0.8, indirekt bilirubin=2.7, ALT=11, AST=16, GGT=34, ALP=220, total protein=7.1, albumin=3.9, LDH=659; Abdominalpelvik USG: Hepatomegali (183 mm), splenomegali (180 mm), 3.5 aylık canlı gebelik.

### TARTIŞMA

1. Bu hastadaki bilirubin yüksekliğinin tipi ve olası nedeni nedir?

Karaciğer fonksiyon testlerinin normal olduğu yani hepatosellüler zedelenme veya kolesterolun olmadığı, izole indirekt hiperbilirubinemii tablosu vardır. Hastanın öyküsünde çocukluğundan beri var olan anemi semptomları, fizik muayenede splenomegali, kan biyokimyasında LDH yüksekliği indirekt hiperbilirubinemii nedeni olarak hemolizi düşündürmektedir (Tablo 2).

2. Bu aşamada tanıya yönelik ilk inceleme ne olmalıdır?

Periferik yayma. Hastanın periferik yayması incelendiğinde 80 PNL, 18 lenfosit, 2 monosit, eritrosit morfolojisi genelde normokrom, normositer, yer yer polikromazi ve nadir sferositler, trombosit bol şeklindeydi. Direkt Coombs testi negatif bulundu, eritrosit osmotik frajilitesinin artmış olduğu saptandı ve hastaya herediter sferositoz tanısı konuldu.

- Sferositler; herediter sferositoz, immün hemolitik anemiler ve hipersplenizmde görülür. Herediter sferositoz tanısı için öncelikle direkt Coombs testinin negatif olduğunu göstererek immün hemolitik anemileri ekarte etmek gerekir.
- Kemik iliği, eritrosit yıkımının olduğu durumlarda yapım kapasitesini 8 kata kadar artıtabilir, fakat genellikle bu kompansatuar eritropoez tam değildir ve hemolitik hastalıklarda değişen derecelerde anemi gözlenir. Kronik hemolitik sürece kemik iliği fonksiyonunu bozan durumlar (enfeksiyon, beslenme yetersizliği..) eklendiğinde anemi hızla derinleşir. Hemolitik hastalıklarda karakteristik kemik iliği görünümü sözü edilen eritroid hiperplaziye bağlı olarak myeloid/eritroid oranının (normali 1.5-3) azalması hatta tersine dönmüşdür. Bu nedenle, hemolitik etyolojinin tanısında lösemi, lenfoma gibi malignansi şüphesinin olmadığı durumlarda kemik iliği incelemesine gerek duyulmaz ve basitçe kanda retikülosit sayımı yapılarak, artışın görülmesiyle ilişkin eritroid cevabı değerlendirilir.
- Hemolitik hastalık tanısında tek başına en önemli laboratuar testi periferik yaymadır. Burada polikromaziye (artan retikülositleri gösterir) ek olarak, altta yatan hemolitik hastalığa özgü eritrosit morfolojisinde değişiklikler saptanabilir (orak hücreleri, hedef hücreleri, sferosit, eliptosit, akantosit, şistosit, aglutinasyon, bazofilik noktalanma, parazitik inklüzyonlar..).
- Hemolitik hastalıklarda bilirubin yükünün çok arttığı durumlarda bile karaciğerin yüksek eliminasyon kapasitesinden dolayı serum bilirubin düzeyi 4-5 mg/dL'yi geçmez. Serum bilirubini daha yüksekse eşlik eden karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya kolekokolityazis araştırılmalıdır.

## OLGU 2

(Protokol no: 931145) 70 yaşında erkek hasta (FÖ) son 1.5 yıldır karın ağrısı nedeniyle düzensiz olarak famotidin kullanmış. Karın ağrısı epigastrium ve sağ üst kadrana lokalize, yağlı yemek sonrasında artan, künt vasıflı ve çoğu zaman hafif bir bulantı haricinde semptomun eşlik etmediği tarzda olurmuş ve buna yönelik herhangi bir sağlık kurumuna başvurmamış ve kullandığı H2 reseptör blokerinden fayda görmemiş. Hasta 19/09/1997 tarihinde 1 hafta önce sağ üst kadranda, sırtına ve sağ omuzuna vuran, iştahsızlık, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı ve sonrasında gelişen ilerleyici sarılık, idrar renginde koyulaşma ve gayta renginde açılma şikayetleriyle Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Kilo kaybı, ateş, deri lezyonu, alkol, hepatit, cerrahi, transfüzyon ve bilinen dahili bir hastalık öyküsü yoktu.

**Fizik muayene:** Genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oriente. Ateş=37.1°C, nabız=82/dk, TA=130/80 mm Hg, solunum=14/dk. Obez, konjunktivalar ve bütün deri ileri derecede ikterik, karaciğer kosta altında 3 cm ele gelirdi, dalak palpe edilemedi, karında hassasiyet, asit, deri lezyonu yoktu. Flapping tremor mevcut değildi ve rektal muayenede patoloji saptanmadı.

**Laboratuar:** Hb=13.7, Hct=% 41, BK=7600, Plt=350000; ALT=120, AST=196, ALP=1063, GGT=234, T.bil=17, D.bil=10.5, İ.bil=6.5, T. Protein=7.8, Albumin=4.3; Hepatit belirleyicileri negatif; PTZ=12.2 sn; TİT= bilirubin 2+, ürobilinojen 3+; Sedimentasyon=34 mm/sa.

## SORULAR

1. Öyü, fizik inceleme ve başlangıç laboratuar testleri ile bu hastada var olan sarılık tipi nasıl tanımlanmalıdır?

Direkt bilirubin, ALP ve GGT'nin belirgin olarak arttığı ve eşlik eden orta düzeyde ALT, AST artışı, karın ağrısı, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve gayta renginde açılma gibi semptomların varlığı kolestatik sarılığı düşündürmektedir. Viral hepatit belirleyicilerinin negatif olması, ilaç veya alkol öyküsünün olması ile intrahepatik kolestaz nedenlerinin büyük kısmı ekarte edilmiş olur ve bu aşamada hastanın öyküsü de dikkate alındığında ekstrahepatik kolestazın en sık nedeni olan koledokolityazis en olası tanıdır.

2. Bu aşamada ilk olarak hangi tetkik yapılmalıdır?

Obstrüktif sarılığın intra- veya ekstrahepatik olarak ayrimında safra yollarında dilatasyon olup olmadığından belirlenmesi gerekir ve bunun için en uygun başlangıç tetkiki abdominal USG'dir.

Hastanın abdominal USG'sinde hepatomegali, intra- ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon, koledok 14 mm, koledok orta kısımda taş ve kolelityazis saptanmıştır.

3. Koledokolityazis tanısında USG'nin duyarlılığı nedir ve tanıya yönelik hangi yöntemler planlanabilir?

USG safra kesesi hastalıkları, safra yolları dilatasyonu ve obstrüksyonunun tanısında sıkılıkla başvurulan pratik, ucuz, noninvazif bir inceleme metodudur. Biliyer sistem ve pankreas patolojilerine sekonder safra yolları dilatasyonunu göstermede yüksek duyarlılığa sahip olan USG, etyolojik faktörü belirlemeye ise yetersizdir. Ancak, eşlik eden karaciğer, pankreas ve safra kesesi hastalıklarına ait ipuçları sağladığından öncelikli metod olarak tercih edilmektedir. Safra kesesinde taş saptanan hastaların % 8-16'sında koledokta da taş olduğu bilinmektedir. USG ile % 10-82 arasında değişen sensitivite bildirilmektedir (ortalama % 55 civarında). Duyarlılığın artmasında işlemi yapanın deneyimi, işlem için ayrılan süre, uygun zamanda yapılması, kullanılan cihazın teknik özellikleri, uygulama esnasında alınan kesitler ve hasta uyumunun belirleyici faktörler olduğu bilinmelidir. Biliyer sistem ve pankreas hastalıklarında görüntüleme yöntemleri son 25 yıl içinde hızla gelişmiştir. Önceleri, intravenöz kolanjiografi, oral kolesistografi, operatif kolesistografi yöntemleri mevcutken, USG, perkütan kolanjiografi, ERCP, BT, MRI, nükleer görüntüleme metodları, endoskopik USG gibi çok çeşitli yöntemlerin gündeme gelmesi ile bu alanda tanı ve tedavide büyük aşama kaydedilmiştir. ERCP ilk kez 1968 yılında McCune tarafından tanımlanmış ve ilave gelişmelerle tanısal ve terapötik bir yöntem olarak tıp alanında yerini almıştır. Koledokolityazis tanısında ERCP "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Biliyer sistem ve pankreas hastalıklarında uygulanan ERCP esnasında yapılabilen terapötik girişimler şunlardır: papilotomi, sfinkter dilatasyonu, basket ve balon ile

taş çıkarılması, çeşitli litotripsi yöntemleri ile taşın parçalanması (kimyasal eritme, elektrohidrolik litotripsi, laser, ESWL, mekanik litotripsi), endoprotez uygulanması, çeşitli stent uygulamaları, nazo-biliyer drenaj, peroral kolanjioskopi.

4. Tedavi edilmemiş koledok taşları ne gibi komplikasyonlara yol açabilir?

- a) Asendant kolanjit, sepsis, karaciğer absesi, b) Koledok striktürü, c) Akut veya kronik pankreatit, d) Sekonder sklerozan kolanjit ve biliyer siroz, e) Hipoprotrombinemi.

### OLGU 3

(Protokol no: 2301202) 30 yaşında erkek hasta (TA) halsizlik ve yakınlarının farkettiği gözlerinde sararma şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünde son 5 yıl içinde üç kez aynı şikayetlerle doktora gitmiş ve üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla ilaç önerilmiş, ayrıca bu dönemlerde serum bilirubin düzeylerinin yüksek olduğu söylemiş. Alkol aldığında şikayetlerinde artış olduğunu kaydeden hastanın fizik incelemesinde konjunktivalarda hafif ikter haricinde bulgu yoktu ve başlangıç laboratuar testlerinde tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer enzimleri normal sınırlarda, serum bilirubin değerleri ise şöyle idi: T.bil=2.9 mg/dL, I.bil=2.6 mg/dL, D.bil=0.3 mg/dL.

### TARTIŞMA

1. Hastanın öyküsü ve laboratuar testleri dikkate alındığında ilk olası tanı nedir?

İzole indirekt hiperbilirubinemi ile birlikte; alkol alımı, infeksiyon gibi durumlarda artan tekrarlayan hafif ikter ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomların varlığı genç erişkin bir hastada olası tanı olarak Gilbert sendromu'nu düşündürmektedir.

2. Tanıyı doğrulamak için ne tür testler yapılabilir?

Gilbert sendromu tanısı için açlık testi (24- 48 saatlik 400 kalorilik diyet uygulaması sonrasında basal bilirubin normal olsa bile 2-3 kat artış, spesifik bir test değil), nikotinik asit testi (nikotinik asit eritrositlerin osmotik fragilitesini artırır, IV 50 mg verildikten 4 saat sonra bilirubinde 2-3 kat artış), fenobarbital testi (karaciğerde enzim induksiyonu yaparak

bilirubini düşürür, 3×60 mg/gün oral verildikten 1 gün sonra bilirubin tekrar ölçülür) yapılabilir. Hastamızın açlık ve fenobarbital testi yapılmış ve Gilbert sendromu ile uyumlu bulunmuştur.

3. Hasta aynı şikayetlerle ilk kez geliyor olsaydı öyküsünde, fizik muayenede ve laboratuar incelemede ne tür bir yol izlemek gerekiirdi?

İndirekt hiperbilirubinem nedenleri; A. Bilirubinin fazla üretimi (hemoliz, ineffektif eritropoey, eritrosit ekstravazasyonu), B. Bilirubinin karaciğere taşınmasında bozukluk (sağ kalp yetmezliği, siroz, sulfonamid, salisilat kullanımı, sistemik asidoz), C. Bilirubinin karaciğerde tutulumunda bozukluk (organik anyonlar, kontrast madde, rifampisin, Gilbert sendromu), D. Konjenital indirekt hiperbilirubinemiler (Gilbert ve Crigler-Najjar sendromları), E. Enterohepatik dolaşımada bozukluk olmak üzere çok sayıda patolojiye bağlı olabilir. Bu durumda öyküde hemolize ait sorgulama (anemi semptomları, ailede hemolitik hastalık öyküsü, erken yaşta kolelitiazis, deri lezyonları..), travma veya cerrahiye sekonder hematom, sağ kalp yetmezliği semptomlarına yönelik sorgulama (ödem, nefes darlığı, boyun venlerinde dolgunluk..), siroza ait semptomların dikkatle değerlendirilmesi (sarılık öyküsü, alkol, şüpheli temas, transfüzyon, kanama, asit..), kontrast kullanılan radyolojik tetkik öyküsü, rifampisin kullanımı üzerinde durmalıdır. Fizik incelemede anemiye ait bulgular (solukluk, anemi nedenine göre değişen spesifik bulgular -kaşık tırnak, talaseminin tipik yüz görünümü gibi-, kardiyak üfürüm..), hematom, sağ kalp yetmezliği bulguları (boyun venöz dolgunluğunda artış, hepatomegali, asit, ödem..), siroz bulguları (spider anjiom, palmar eritem, splenomegali, asit, kollateraller..) önemle not edilmelidir. Öykü ve fizik incelemeden yola çıkararak, tam kan sayımı, periferik yayma, hemoliz testleri, sedimentasyon, idrar tetkiki, karaciğer enzimleri, akciğer grafisi, EKG, PTZ, abdominal USG, hepatit belirleyicileri çoğu zaman nedeni belirlemeye yeterli olur. Gerekirse diğer ileri tetkikler de yapılmalıdır.

#### OLGU 4

(Protokol no: 2105951) 49 yaşında erkek hasta (SH) son 3 ay içinde tekrarlayan epigastrik ağrı ve son 5 gündür bu şikayetine ateş ve sarılığın

da eklenmesiyle Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Bir kez kusması olduğunu ifade eden hastanın alkol, transfüzyon, hepatit veya ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Özgeçmişinde kolesistit nedeniyle 27 yıl önce başka bir merkezde kolesistektomi geçirdiği öğrenildi.

**Fizik inceleme:** Ateş=38.7°C, nabız=98/dk, TA=140/100 mm Hg; genel durumu iyi, cilt ve konjunktivalar ikterik, karın muayenesinde kolesistektomi skarı mevcut, organomegalı, hassasiyet, kitle veya kronik karaciğer hastalığına ait bulgu yoktu. Diğer sistem muayeneleri de normaldi.

**Laboratuar:** Hb=15.7, Hct=% 44.2, BK=12400, Plt=247000; periferik yayma= % 85 parçalı, % 10 çomak, % 5 lenfosit; ALT=320, AST=311, ALP=457, GGT=124, T.bil=4.9, D.bil=4.1, İ.bil=0.8, T.pr=6.9, albumin=4.1; PTZ=12.5 sn; Hepatit belirleyicileri negatif; sedimentasyon=32 mm/sa; abd. USG=Kolesistektomize, koledok (11 mm) ve intrahepatik safra yolları dilate.

#### TARTIŞMA

1. Öykü ve fizik incelemedeki hangi bulgular hastalığın benign veya malign olduğuna ait ipuçları olabilir?

Son 3 aydır semptomlarının olmasına rağmen genel durumunun iyi olması, kilo kaybı ve fizik incelemede kitle olmaması, şikayetlerinin ilerleyici değil tekrarlayan tarzda oluşу hepatik veya pankreatik malignansiden çok benign bir hepatobiliyer sistem patolojisini düşündürmektedir.

2. ERCP yapılan hastada koledokta taş ve genişleme bulunmuştur. Bunu nasıl açıklarsınız?

Safra kesesinde taş olan hastalarda yaklaşık % 10 oranında koledok taşı da bulunmaktadır. Kolesistektomi geçirmiş bir hastada koledok taşı saptandığında şu olasılıklar akla gelmelidir:

- Kolesisektomi esnasında var olan, fakat saptanamamış koledok taşı,
- Cerrahi sırasında safra kesesinin manipülasyonu ile koledoka geçmiş taş,
- Cerrahi sonrası dönemde oluşmuş primer koledok taşı.

3. ALT, AST artışı neye bağlı olabilir?

Komplike olmamış biliyer tikanıklıkta genellikle normal veya hafif artmış transaminaz düzey-

**Tablo 20.** Laboratuar bulguları

Tarih	24/2/1997	14/3/1997	21/3/1997
Beyaz küre	4200	3600	2300
Hb/Hct	12.4/35.4	11.8/33.9	9
Trombosit	126000	86000	43000
Periferik yayma			
Nötrofil	72	73	53
Lenfosit	14	23	37
Eosinofil	12	1	1
Monosit	2	3	8
SGOT (5-40 U/L)	103	124	112
SGPT (8-33 U/L)	79	119	101
ALP (41-133 U/L)	3580	3897	3940
D.bil/T.bil (0-0.3/0.1-1.2)	10.6/16.6	13/21	14/27
GGT (5-40 U/L)	-	268	196
LDH (88-230 U/L)	-	605	798
T.protein (6-7.8 g/dL)	-	3.2	3.2
Albumin (3.2-4.5 g/dL)	2.2	1.8	1.9
Sedimentasyon (0-20 mm/sa)	4	5	5

leri saptanırken, asendant kolanjit gelişmişse transaminazlar belirgin olarak ( $>300$  U) yükseltebilir. Kolanjit malign obstrüksiyonda nadirken, koledok taşına bağlı olgularda safra  $>50\%$  oranla enfekte bulunmaktadır. Charcot triadı (biliyer kolik, titremeye gelen ateş, sarılık) asendant kolanjiti hastaların % 70’inde görülür. % 20 olguda ateş, % 25’inde ise sarılık olmadığı bildirilmektedir.

- Obstrüktif sarılıkla başvuran ve kolesistektomi öyküsü olan hastaya cerrahi sonrası tüp drenajının yapılmıştır yapılmadığı sorularak, koledok eksplorasyonu hakkında bilgi sağlanmalıdır; çünkü cerrahi sırasında koledok manipülasyonu, koledok striktürlerinin önemli bir nedenidir.
- Sarılık koledokolitiazisde (% 75), kolesistitten (% 25) daha sık görülür, fakat karın ağrısının karakteri çoğu zaman benzerdir.
- Ağrısız tikanma sarılığı genellikle safra yollarının malign patolojilerine bağlıdır, fakat nadiren koledokolitiazis de bu klinik tablo ile gelebilir.

## OLGU 5

(Protokol no: 2522762) 82 yaşında erkek hasta (D1), 24/2/1997’de başka bir hastaneye, 3 haf汰dır olan sarılık, karın ve bacaklarda şişme, iştahsızlık, halsizlik ve son 3 ayda 4 kg kilo kaybı şikayetleriyle başvurmuştur. Anamnezde, ateş, gece terlemesi, kaşıntı, LAP, transfüzyon öyküsü, hepatit, hepatotoksin maruziyeti, alkol alımı veya IV ilaç kullanımı yokmuş. Sigara ve ilaç öyküsü saptanmamış.

Fizik muayenede derin sarılığı olan hastanın, genel durumu orta, vital bulguları normalmiş. Adenopati, spider angiom, palmar eritem, jinekomasti saptanmayan hastada minimal epigastrik hassasiyet, perküsyonla kosta altında 3 cm hepatomegalı, orta derecede asit ve bilateral 2+ pretibial gode bırakın ödem tespit edilmiş. Palpasyonda splenomegalı veya başka bir kitle yokmuş.

Başvurudaki laboratuar bulguları Tablo 20’de gösterilmiştir. Yapılan diğer testlerin sonuçları ise şöyledi: Üst abdomen BT: Karaciğer büyük (21 cm) parankimi homojen; safra kesesi, dalak ve pankreas normaldir. Sol paraaortik bölgede

8x4 cm çapında solid kitle (LAP?) mevcuttur. Bilateral plevral efüzyon ve asit.

Retroperitoneal kitleden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi şu şekilde rapor edilmiş: Bu aspirattaki mikroskopik bulgular kesin olmamakla birlikte immunoblastik lenfomayı düşündürmüştür, fakat materal yetersizdir. Uygun şekilde aspirasyon tekrarı önerilir.

Hasta merkezimize immunoblastik lenfoma şüphesi ile sevk edilmiştir.

Başvuruda fizik muayene bulguları yukarıda belirtildiği gibiydi. Tekrarlanan laboratuar testleri Tablo 20'de verilmektedir (14/3/97, 21/3/97). Diğer test sonuçları ise şöyledi: AC grafisi: Bilateral kostofrenik sinüsler kapalı; PPD: negatif; TİT: bilirubinüri, ürobilinojenüri, DIC komple: PTZ=16.7 sn, aPTT=47.2 sn, fibrinojen=96 mg/dL (N: 200-400 mg/dL), D-dimer=500 ng/mL (N: 0-250 ng/mL), fibrin monomerleri=3+; hepatit markerleri: AntiHAV IgM, HBsAg, Anti HBs, Anti HBC IgG IgM, Anti HCV, HIV dahil negatif; tümör markerleri: AFP, CEA, CA19-9, PSA normal; Parasentez inceleme: transuda ve steril, sitolojisinde kan elemanları ve az sayıda mezotel hücreleri saptandı. Abdominopelvik USG: Bilateral plevral efüzyon, asit, hepatomegali (20 cm), karaciğer parankim ekojenitesinde artış, minimal splenomegali (14.5 cm), safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları normal, hepatic ve portal venöz sistem normal, pankreas, surrenal bezler, bilateral böbreklerin kontur, parankim ekojeniteleri, parankim kalınlıkları ve toplayıcı sistemleri normal. Sol paraaortik bölgede 50x46 mm boyutlarında hipoekoik mikst eko paterninde lobüle konturlu solid kitle mevcuttur (konglomere LAP).

## TARTIŞMA

1. Öykü, fizik inceleme ve laboratuar bulguları ile bu hastanın klinik sorunları nelerdir? Hangi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülebilir?

Tam kan sayımında hemoglobin, trombosit ve lökosit değerlerinde azalma yani pansitopeni; Biyokimya tetkikinde ALP'nin çok yükselmiş olduğu, buna belirgin artmış bilirubin ve hafif düzeyde transaminaz yükseklüğünün eşlik ettiği görülmekte yani kolestatik sarılık (USG ve BT'de safra yolları normal ve hepatomegali olduğu için intrahepatik kolestaz ve/veya karaciğer infiltrasyonu yapan nedenler

düşünürlür); paraaortik LAP. Bu bulgularla ayırıcı tanıda karaciğer infiltrasyonu ile giden hematolojik bir malignansı, ekstrapulmoner miliyer tüberküloz, karaciğere metastaz yapmış GIS malignansı veya primer hepatosellüler karsinom düşünüldü (Tablo 6 ve 14). Paraaortik kitleden alınan iğne aspirasyon örneği tanı için yetersizdi ve bu arada yapılan kemik iliği biyopsisi ile hastaya Hodgkin lenfoma tanısı kondu.

Lenfomalarda sarılık nedenleri üç grupta toplanmaktadır: A. Tümøre bağlı nedenler: 1. Ekstrahepatik biliyer tikanıklık, 2. İntrahepatik nedenler a) tümör infiltrasyonu b) idiyopatik kolestaz, 3. Hemoliz; B. Tedaviye bağlı nedenler: kemoterapi veya radyoterapiye sekonder hepatosellüler bozukluk; C. Diğer: 1. viral hepatit, 2. konjugasyon bozuklukları. Non-Hodgkin lenfomada sarılık nedeni çoğu zaman ekstrahepatik biliyer tikanıklık iken Hodgkin hastalığında tümör infiltrasyonudur. Tümöral infiltrasyon kitle lezyonu veya infiltratif tarzda kendini gösterebilir. Hodgkin hastalığında karaciğer tutulumu biyopsi ile % 10, otopsi çalışmalarında ise hastalık süresince % 60'a varan oranlarda bildirilmektedir. Karaciğer tutulumuna ait bulgular genellikle nonspesifikir ve sıklıkla hepatomegali+ALP artışı ile karakterizedir. Sarılık ise % 13-33 oranında görülür, fakat başlangıç bulgusu olarak sarılık görülmeli nadirdir. Hodgkin hastalığında sarılığın tümöral infiltrasyondan sonraki sık görülen nedeni idiyopatik kolestazdır. Bu antite histolojik olarak tümöral tutulum veya ekstrahepatik tikanıklık olmadan, intrahepatik kolestaz olmasıyla karakterizedir. Bu hastada da sarılık nedeni olarak karaciğerin tümöral infiltrasyonu ve/veya idiyopatik kolestaz düşünüldü.

## OLGU 6

(Protokol no: 1196787) 56 yaşında erkek hasta (MS) son 1 hafta içinde gelişen aşırı halsızlık, bulantı, iştahsızlık, bütün vücutta ilaterleyici derin sarılık, idrar renginde koyulaşma ve gayta renginde açılma, ateş ve sağ üst kadran ağrısı şikayetleriyle Acil Polikliniğine başvurdu. Hastanın son 5 yıldır bıraktığı alkole, 1 ay önce tekrar başladığı ve günde ortalama 70 cc rakı aldığı öğrenildi. Beş yıl önce alkolizm ve deliriyum tremens tablosu ile Psikiyatri servisinde yatırılarak tedavi gören hasta, o döneme kadar yaklaşık 20 yıl boyunca alkol

# **N**on-Hodgkin lenfomada sarılık nedeni çoğu zaman ekstrahepatik biliyer tıkanıklık iken Hodgkin hastalığında tümör infiltrasyonu ve ikinci siklikta idiyopatik kolestazdır.

kullanmış. Hastanın öyküsünde hepatit, transfüzyon, ilaç alışkanlığı, toksin maruziyeti yoktu. Bilinç bulanıklığı, karın şişliği, hematemez, melena tariflemedi.

**Fizik inceleme:** Genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oriente. Flapping tremor yok, konjunktivalar ve bütün vücutta derin ikter mevcut. Karaciğerin total vertikal uzunluğu perküsyon ile 20 cm ve palpasyonla hassas, dalak nonpalpabl, Murphy (-), asit yok, gövdede yaygın spider anjiomlar ve ellerde palmar eritem vardı.

**Laboratuar:** Hb=12.9, Hct=% 37.6, BK=12400, Plt=169000, MCV=104; Periferik yayma= % 80 polimorf, % 5 çomak, % 15 lenfosit, eritrosit morfolojisi normokrom, makrositer, trombosit yeterli; Biyokimya: Na=141, K=3.9, Cl=103, Glukoz=103, Üre=9, Kreatinin=0.3, T.protein=5.6, Albumin=3.7, T.bil=35.4, D.bil=20.2, I.bil=15.2, ALT=65, AST=146, ALP=502, GGT= 2129, LDH=795, Kolesterol=634, Triglicerid= 344, Amilaz=130; Sedimentasyon= 58 mm/sa.

## TARTIŞMA

1. Öykü, fizik inceleme ve başlangıç laboratuar testleri ile bu hastada ayırcı tanılar neler olabilir?

- a) Alkolik karaciğer hastalığı (AST/ALT>2 olması da bu tanıyı destekler).
- b) Alkolik pankreatit (Olguların % 10'unda kolledokmasına bağlı kolesterolik sarılık görülür).
- c) Akut kolesistit.
- d) Akut alkolik olmayan karaciğer hastalığı.

2. Başka hangi laboratuar veya radyolojik tetkik istersiniz?

- a) USG (Hastanın USG'si: hepatomegali=22 cm, karaciğerde yağlanmaya bağlı ekojenite artışı, dalak, pankreas, safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları normal olarak belirlendi). b) PTZ, aPTT (Hastada PTZ=13.2 sn, aPTT normaldi). c) Hepatit markerleri (Hastada negatifti).

3. Alkolik hepatitte görülen aneminin özellikleri nelerdir?

Hastaların % 90'ında makrositik anemi (MCV ortalama 102 civarındadır) görülür. Makrositik anemi nedenleri etanola bağlı eritrosit membran değişikliği, folat eksikliği ve vitamin B12 eksikliğidir. Alkoliklerde GlS'den kan kaybına neden olan peptik ülser, alkolik gastrit, özofajit, varis gibi patolojiler de siktir ve bu nedenle olan ağır kan kaybı, nadiren demir eksikliği anemisine yol açacak kadar fazladır (% 2).

4. Alkolik hepatitte görülebilen ateş nelere bağlı olabilir?

a) Hepatik nekroz ve inflamasyon, b) Eşlik edebilen enfeksiyon mutlaka araştırılmalıdır.

5. Alkolik hepatitte histolojik bulgular nelerdir?

- a) Sentrilobüler hepatosellüler nekroz, b) Mallory cisimciği (alkolik hyalin), c) Nötrofil infiltrasyonu, d) Perivenüler skleroz.

• Alkolik hepatitli hastalarda siroz olmadan da palmar eritem, spider anjiomlar ve özofagus varisleri görülebilir.

## OLGU 7

(Protokol no: 227654) 55 yaşında kadın hasta (NB) son 3 ay içinde kaşıntı nedeniyle başvurduğu değişik hekimlerce verilen lokal tedavilerden fayda görmeyince Dermatoloji polikliniğine başvurmuş ve burada serum ALP=625 U bulunması üzerine bölümümüze sevk edilmiş. Hastanın kaşıntı haricinde aşırı halsizlik şikayeti mevcuttu. İlaç, hepatit, şüpheli enjeksiyon, cerrahi, sarılık, karın ağrısı, kemik ağrısı, ateş veya lenf nodu büyülüğu öyküsü yoktu. Genel durumu iyi, fizik incelemede belirgin patoloji saptanmayan hastanın tekrarlanan serum ALP düzeyi 658 U, ALT, AST, bilirubinler normal, hepatit belirleyicileri negatif idi.

## TARTIŞMA

1. Serum ALP enziminin kaynakları nelerdir?

Kemik, karaciğer, plasenta ve ince barsak. Bazı tümörlerin de ALP izoenzimi (Regan izoenzimi)

salgıladığı bilinmektedir (Hodgkin hastalığı, akciğer, pankreas, over, serviks ve kolon kanseri).

#### 2. Hangi hastalıklarda serum ALP düzeyi artar?

İskelet sistemi hastalıklarından (Paget hastalığı, osteomalazi, iyileşen kırık, osteoblastik kemik tümörleri... - osteosarkom gibi primer kemik tümörü veya osteoblastik metastazla seyreden prostat kanseri gibi malignansilerde; osteolitik kemik metastazı yapan olan tümörlerde hafif bir ALP artışı olabilir ve bu karaciğer kökenli ALP'dir). Plasental kökenli artış gebelikte gözlenir. Gebelik veya kemik hastalığı yoksa ALP artışı genellikle hepatobiliyer sistem patolojisine bağlıdır. Her türden karaciğer hastalığı değişen derecelerde ALP artısına neden olabilir, fakat en yüksek düzeyler ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon (pankreas, ampulla, koledok ve duodenum tümörleri, koledok striktürü veya taşı, sklerozan kolanjit), primer biliyer siroz ve ilaca bağlı kolestazda görülür.

#### 3. Serum ALP'nin hepatobiliyer kaynaklı olduğunu göstermek için hangi testler yapılmalıdır?

ALP yüksekliği hepatobiliyer sistem patolojisine bağlı ise GGT veya 5'-nukleotidazın da yükselmesi beklenir. Ayrıca, ALP izoenzim düzeylerine bakılabilir. Yukarıdaki olguda ölçülen GGT düzeyi normalin 4 katı idi.

#### 4. Bu hastada tanıya varmak için nasıl bir yol izlenmelidir?

Kolestazla başvuran böyle bir hastada USG veya BT ile safra yolları dilatasyonu olup olmadığını görmek gereklidir. Eğer dilatasyon gözlenirse ERCP ve/veya PTK ile nedene yönelik inceleme yapılır. Dilatasyon yoksa intrahepatik kolestaz nedenleri ve infiltratif karaciğer hastalıkları araştırılır (Tablo 7 ve 16). Bu hastada radyolojik yöntemlerle safra yolları normal bulununca ölçülen serum AMA=1:320+ bulundu ve hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopside primer biliyer siroz (Evre 3=portal evre) saptandı.

- Rutin biyokimyasal tetkikler yaygınlaşmadan önce PBS hastaları genellikle hastalığın ileri evresinde sarılık, portal hipertansiyon, varis kanaması gibi karaciğer yetmezliği bulgularıyla başvurduklarında tanı alındı. Bugün asemptomatik dönemde ALP artışı sonrası tanı alan hastalar uzun yıllar stabil izlenebilmektedirler. En sık görülen erken semptomlar kaşıntı (% 47) ve halsizliktir (% 32).

- PBS'de bilirubin yükselmesi kötü прогноз göstergesidir ve hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Hafif sarılık ortaya çıktıktan sonra yaşam beklentisi 5-10 yıl, derin sarılıktan sonra sadece 2 yıldır.

#### OLGU 8

(Protokol no: 121712) 32 yaşında erkek hasta (EN) son 10 gün içinde gelişen halsizlik, bulantı, istahsızlık, karında sağ üst kadranda ağrı, idrar renginde koyulaşma, gayta renginde açılma ve sonrasında gözlerinde sarılık farketmesi üzerine başvurdu. Yatağa düşecek kadar rahatsız olmadığını söyleyen hasta sarılıkla birlikte karın ağrısı ve istahsızlık şikayetlerinin belirgin olarak azaldığını kaydetti. Öyküsünde ayrıca 2 ay önce diş çekimi yapıldığı ve 1 ay önce de 3-4 gün süren eklemlerde ağrı, kaşıntı ve ürtiker şikayetlerinin olup geçtiği öğrenildi. İlaç, transfüzyon, şüpheli temas, ateş, kilo kaybı, hematemez, melena, alkol, daha önce bilinen dahili hastalık öyküsü yoktu.

Fizik incelemede genel durumu iyi, konjunktivalarda hafif ikter, karaciğer kosta altında 2 cm palpabl ve sağ üst kadranda hassasiyet, traube kapalı idi.

Laboratuar testlerinde Hb=12.7, BK=5400, PLT=352000; periferik yayma normal; T.bil=6.7, D.bil=5.2, İ.bil=1.5, ALT=1100, AST=970, ALP=451.

#### TARTIŞMA

##### 1. Öykü, fizik inceleme ve başlangıç laboratuar testleri nasıl yorumlanabilir?

Normalin 2 katına yakın ALP artışı kolestaz olduğunu, ALT, AST düzeylerinde 10 kattan daha fazla artış ise ağır bir karaciğer inflamasyonunu göstermektedir.

##### 2. Ayırıcı tanıda neler düşünürsünüz?

Öyküsü ve belirgin inflamasyon bulguları öncelikle akut viral hepatiti düşündürmekle beraber, kolestaz ve sağ üst kadranda hassasiyetin oluşu, asendant kolanjite yol açmış safra yolu obstrüksiyonunu da ayırıcı tanıda düşünmeyi gerektirir (kolanjitte erken dönemde kolestazın yanısıra çok yüksek ALT, AST düzeyleri olabilir). Fakat ateş, lökositoz olmaması kolanjıt aleyhine bulgulardır.

3. Yapılması gereken öncelikli iki tanısal test ne olmalıdır?

Hepatit belirleyicileri (Hastamızda HBsAg ve anti HBcIgM pozitifti ve akut viral hepatit tanısı doğrulandı.) ve bunlar negatif ise abdominal USG.

#### OLGU 9

(Protokol no: 176511) 48 yaşında kadın hasta (NB) akşam yemeğinden 3 saat sonra başlayan şiddetli karın ağrısı şikayetiyle Acil Polikliniğine başvurdu. Epigastriumda başlayan ağrı 1 saat sonra sağ üst kadrana yayılmış ve şiddeti artmıştı. Ateş, sırt ağrısı ve ishali olmadığını söyleyen hasta bulantısı olduğunu ve bir kez safraaltı kustuğunu belirtti. Öyküsünde alkol, transfüzyon, kilo kaybı, cerrahi, ilaç kullanımı yoktu. Fizik incelemede kan basıncı ve vücut ısısı normal, barsak sesleri azalmış, epigastrium ve sağ üst kadranda hassasiyet, defansı mevcuttu. Hepatosplenomegalı, asit, ikter, kitle yoktu ve rektal muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemesinde Hb=12.8, BK=12500, Plt=359000; Periferik yaymada 82 parçalı, 17 lenfosit, 1 monosit, eritrosit morfolojisi normal, trombosit bol; ALT=84, AST=65, ALP=321, GGT=57, T.bil=2.9, D.bil=2.0, I.bil=0.9, Amilaz=198; PTZ=12.9 sn idi.

#### TARTIŞMA

1. Ayrırcı tanıda hangi hastalıklar düşünülmeliidir?

a) Akut kolesistit. Ağır yemekten 3-5 saat sonra epigastrik bölgeden başlayıp (visseral ağrı) sağ üst kadrana (somatik ağrı) lokalize olan, sıkılıkla hassasiyet ve defansın eşlik ettiği tipik ağrı ve lökositoz varlığı bu tanıyı düşündürür. b) Üst kadranda karın ağrısı, hassasiyet ve amilaz artışı akut pankreatiti de akla getirir. c) Penetre olmuş veya perfore peptik ülser de buna benzer klinik tabloya yol açabilir. d) Sağ üst kadran ağrısının diğer nedenleri arasında böbrek taşı, bazal pnömoni veya plevral hastalığı, akut viral veya alkolik hepatit, koroner arter hastalığı, herpes zoster sayılabilir.

2. Hangi ilave tetkikler istenebilir?

a) Direkt karın grafisi (safra kesesi taşlarının % 15'i, diyafram altında serbest hava perfore peptik ülserlerin % 15-30'unda, pankreatit bulgusu olarak sentinel ans, kolon kesilme işaretleri,

pankreatik kalsifikasyon veya plevral effüzyon). Hastamızda direkt karın grafisinde herhangi bir patoloji yoktu. Uygun öykü ile birlikte palpabl safra kesesi akut kolesistit lehinedir. (hastamızda safra kesesi palpabl değildi). Fakat çoğu zaman da hassasiyet ve defansın olması bu bulgunun saptanmasını engeller.

b) Abdominal USG. Hastanın USG incelemesinde safra kesesi duvarı ödemli ve çok sayıda küçük taş içermekteydi, USG probu safra kesesi üzerine hafif bastırılmasıyla ağrı (radikal Murphy pozitifliği) olmuştu, pankreas normal görünümde idi.

- Akut kolesistit ağrısı yaşılı hastalarda, diyabetiklerde ve immünsuprese (nötropenik hastalarda olduğu gibi) hastalarda çok hafif olabilir veya hiç olmaz.

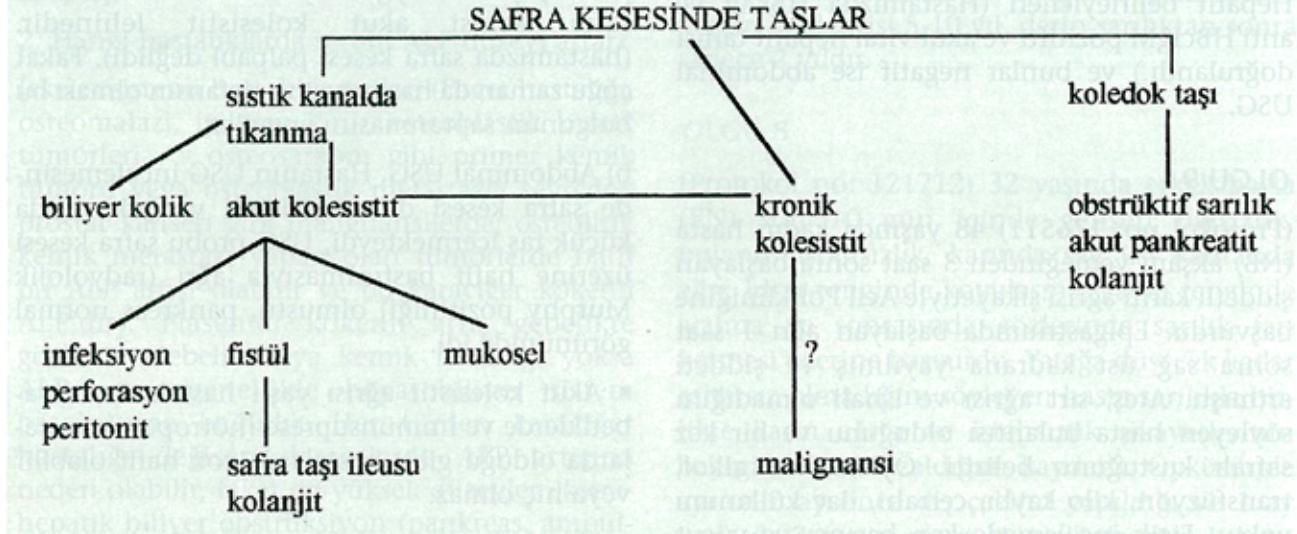
- Akut kolesistitte sarılık varsa nedenleri: koledok taşı, ödemli ve inflame safra kesesinin koleodaka basısı, kolanjıt, eşlik eden pankreatit olabilir. Hastaların % 25'inde serum bilirubini normalin 1 mg/dL üstündedir; eğer bilirubin 5 mg/dL'den yüksekse eşlik eden koledok taşı veya başka nedenle obstrüksiyonu söz konusudur. Safra kesesi taşlarının neden olabileceği hastalıklar Tablo 21'de gösterilmiştir.

#### OLGU 10

(Protokol no: 134289) 65 yaşında erkek hasta (SE) 4 ay önce bir haftadır süregelen epigastrik bölgede, yemeklerle belirgin artan, oturur pozisyonda hafifleyen karın ağrısı gece şiddetlenince Acil polikliniğe başvurmuş. Şikayetlerinin gastrit yüzünden olduğu söylenen hastaya H2-reseptör blokeri ve antiasit tedavisi önerilmiş, ayrıca kan şekerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. İzleyen dönemde karın ağrısı devam etmiş ve buna halsizlik, iştahsızlık, uykusuzluk, kilo kaybı şikayetleri de eklenmiştir. Daha sonra ilerleyici sarılık, kaşıntı, karın şişliği gelişen hasta son günlerde gayta renginin siyah olması ve ayağa kalkamayacak kadar halsiz olması nedeniyle yakınları tarafından Gastroenteroloji polikliniğine getirildi. Ateş, kusma, hematemez yoktu. Alkol, transfüzyon, cerrahi, hepatit öyküsü olmayan hasta 5 yıl önce saptanan hipertansiyon nedeniyle düzensiz olarak diüretik kullandığını belirtti.

**Fizik inceleme:** Genel durumu kötü, kaşektik ve depresif görünümde, bilinci açık, sorulara

**Tablo 21.** Safra kesesi taşının komplikasyonları



isteksizce cevap veriyordu. Ateş=37.5°C, nabız=114/dk, TA=90/60 mm Hg, solunum=18/dk, konjunktivalarda ve bütün vücutta ikter, mitral odakta 3/6 dereceden pansistolik üfürüm, hepatosplenomegalı, asit, epigastrium ve periumbilikal bölgede hassasiyet, pretibial ödem mevcuttu. Rektal tuşede kitle yoktu, eski melenaya ait bulgular mevcuttu.

**Laboratuar:** Hb=10.2 mg/dL, Hct=% 30.2, BK=12300, Plt=225000; Sedimentasyon=98 mm/sa; ALT=68, AST=62, GGT=154, ALP=895, T.protein=7.5, Albumin=3.2, T.bil=13.7, D.bil=8.5, İ.bil=4.7, Glukoz=198 mg/dL, BUN=95 mg/L, Kreatinin=1.8, Na=138 mEq/L, K=4.9 mEq/L.

#### TARTIŞMA

1. Bu hastanın sorunları nelerdir? Öncelikle tanı ve tedavisi planlanması gereken sorun hangisidir?

Bu hastanın öncelikli sorunu üst GİS kanaması ve muhtemelen buna ikincil prerenal azotemi tablosudur. Öykü, fizik inceleme ve başlangıç laboratuar testleri metastatik pankreas kanseri lehinedir. Ayırıcı tanıda hepatobililer ve peritoneal metastaza neden olmuş GİS malignansı, dekompanse evrede kronik karaciğer hastalığı, ileri evrede karaciğer veya biliyer sistem malignansısı olası nedenler olarak düşünülmelidir.

Hastanın destek tedavisine başlandıktan sonra yapılan üst endoskopisinde özofagus ve midede varisler, abdominal USG'de hepatosplenomegali, asit, intra- ve ekstrahepatik safra yollarında ve koledokta genişleme, pankreas başına uyan bölgede kitle saptandı. Yapılan iğne aspirasyon biyopsisinde pankreas adenokarsinomu teşhisi kondu.

2. Pankreas başı bölgesi, distal koledok veya periampuller bölge olarak bilinen alanda hangi karsinomlar yer alır, özellikleri nelerdir?

Bu bölgedeki karsinomların orijini pankreas başı, koledok, ampulla (papilla) veya duodenum olabilir. Ortak özellikleri koledok tikanıklığı, pankreatik kanal tikanıklığı, duodenal invazyon, metastaz ve malignansije bağlı sistemik etkileridir. Prognosları ise oldukça farklıdır. Ampuller tümörler % 87 ve duodenal tümörler % 47 gibi önemli bir oranda operabil bulunurken, pankreas başı tümörleri için bu oran % 22'dir.

3. Bu hasta ilk kez Acil'e başvurduğunda karın ağrısının hangi özellikleri pankreas kanserini düşündürmektedir?

İllerleyici ve sürekli oluşu, yemeklerle artışı, nonspesifik tedavilere cevapsızlığı, sırtüstü yatınca artıp, oturup öne eğilmekle nispeten hafiflemesi pankreas kanserine bağlı ağrının

özellikleridir.

#### 4. Bu hastadaki varislerin nedeni ne olabilir?

Pankreas adenokarsinomunun % 70'i baş kısmında, % 30'u ise gövde ve kuyruk kısmında yer alır. Pankreasın kalın bir kapsülü olmadığı için hasta semptomlarla geldiğinde tümör

sıklıkla metastatik evrededir. Çevredeki lenf nodları, duodenum, damarsal yapılar öncelikle etkilenirken, periton, karaciğer ve akciğere de sık metastaz olur. Splenik ve portal venin invazyonu sonucunda tromboz, splenomegali ve varislere neden olur.

#### KAYNAKLAR

1. Traber GP, Gumiucio JJ. Approach to the patient with jaundice. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powen DW, Silverstein FE, eds. *Textbook Of Gastroenterology*. Philadelphia. JB Lippincot Company 1991; vol 1 (41): 810-828.
2. Rigas B, Spiro HM. Hyperbilirubinemia, jaundice and cholestasis. In: Rigas B, Spiro HM, eds. *Clinical Gastroenterology, companion handbook*. 4th edition. McGraw Hill International editions. 1995; 50: 543-549.
3. Sherlock S, Dooley J. Jaundice. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 9th edition. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1993; 12: 199-213.
4. Sherlock S, Dooley J. Cholestasis. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 9th edition. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1993; 13: 214-235.
5. Walmsley RN, White GH. Liver disease. In: Walmsley RN, White GH, eds. *A Guide to Diagnostic Clinical Chemistry*. 2nd edition. Oxford Blackwell Scientific Publications 1988; 13: 289.
6. Berk A, Noyer C. Hyperbilirubinemia. *Semin Liver Dis* 1994; 14 (4): 352-3.
7. Blanckaert N, Fevery J. Physiology and pathophysiology of bilirubin metabolism. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powen DW, Silverstein FE, eds. *Textbook Of Gastroenterology*. Philadelphia JB Lippincot Company 1991; vol 1 (11): 254-302.
8. Rege RV. Adverse effects of biliary obstruction: Implications for treatment of patients with obstructive jaundice. *AJR* 1995; 164: 287-93.
9. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1995; 82: 874-84.
10. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26 (suppl 1): 1-4.
11. Van Berge Henegouwen GP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis and Byler's disease: One gene, two diseases? *J Hepatol* 1996; 25: 395-7.
12. Pasha TM, Lindor KD. Diagnosis and therapy of cholestatic liver diseases. *Med Clin North Am* 1996; 80 (5): 995-1019.
13. Bagley CM, Thomas LB, Johnson RE, Chretien PB. Diagnosis of liver involvement by lymphoma: results in 96 consecutive peritonoscopies. *Cancer* 1973; 31: 840-847.
14. Hulscher SG, Lumley MA, Elias EL. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin disease. *Hepatology* 1993; 17: 70-77.
15. Birrer JM, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 269-277.
16. Malchow-Moller A, Bjerregaard B, Hilden J. Computer-assisted diagnosis in gastroenterology. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl 216): 225-33.
17. Barloon TJ, Bergus GR, Weissman AM. Diagnostic imaging to identify the cause of jaundice. *Am Fam Physician* 1996; 54 (2): 556-62.
18. Hulse PA, Nicholson DA. Investigation of biliary obstruction. *Br J Hosp Med* 1994; 52 (2/3): 103-107.
19. Einstein DM, Lapin SA, Ralls PW, Halls JM. Insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR* 1984; 142: 725-728.
20. Lindsell DRM. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet* 1990; 335: 390-3.
21. Behan M, Kazam E. Sonography of the common bile duct. *AJR* 1978; 130: 701-709.
22. Cronan JJ, Mueller PR, Simeone JF, et al. Prospective diagnosis of choledocholithiasis. *Radiology* 1983; 146: 467-469.
23. Honickman SP, Mueller PR, Wittenberg J, et al. Ultrasound in obstructive jaundice: prospective evaluation of site and cause. *Radiology* 1983; 147: 511-515.
24. Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW, et al. Improved visualisation of choledocholithiasis by sonography. *AJR* 1984; 143: 949-52.
25. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 143-6.
26. Dancygier H, Nattermann C. The role of endoscopic ultrasonography in biliary tract disease: obstructive jaundice. *Endoscopy* 1994; 26: 800-802.
27. Wilkinson M. The art of diagnostic imaging: the biliary tree. *J Hepatol* 1996; 25 (suppl 1): 5-19.