

# Transaminaz yüksekliği olan çocuklarda klinik yaklaşım

## Clinical approach in children with hypertransaminasemia

### Öz

Günlük klinik pratiğimizde serum transaminaz yüksekliği giderek artan sıklıkta görülmektedir. Tamamen asemptomatik çocuk hastadan kronik karaciğer hastalığı bulguları olan hastaya kadar çok çeşitli klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Viral hepatitler, ilaçlar, bitkisel ürünler veya steatoz potansiyel nedenlerdir. Yaklaşımında ayrıntılı anamnez ve aile öyküsü esastır. Hipertransaminazemi ayırıcı tanısında yaş ve enzim seviyeleri önemlidir ve doğrudan karaciğer hasarı olmasa bile karaciğer enzimlerinin yükselebileceği dikkate alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Alaninaminotransferaz, aspartataminotransferaz, çocuk, karaciğer enzimleri, hipertransaminazemi

### Abstract

The elevation of serum transaminases is seen with increasing frequency in daily clinical practice. From the completely asymptomatic patient to the child with signs of chronic liver disease, the full spectrum is highly varied. Viral hepatitis, medications, herbals or steatosis are potential causes of elevated transaminase levels. The ages and enzyme levels are important for the differential diagnosis of hypertransaminasemia and it should be taken into consideration that high serum transaminase levels could be seen; even direct hepatic damage had not been observed.

**Keywords:** Alanineaminotransferase, aspartateaminotransferase, child, hypertransaminasemia, liver enzymes

Filiz Serdaroğlu  
Mustafa Akçam

Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları AD Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji  
ve Beslenme BD, Isparta

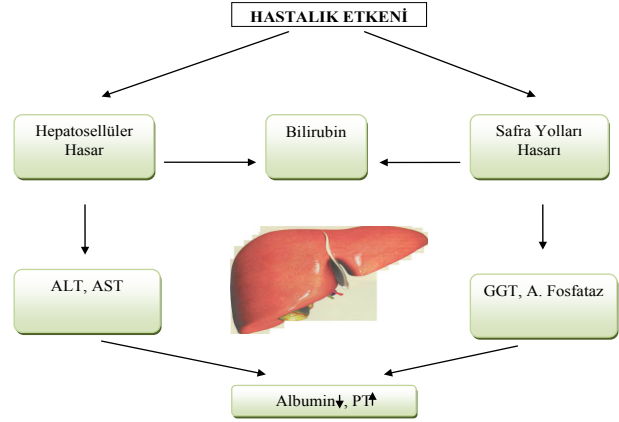
Yazışma Adresi:  
Prof. Dr. Mustafa Akçam  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme BD, Isparta  
Tel: 05324567681  
E-mail:makcam32@gmail.com

## Giriş

Karaciğer insan metabolizmasının ana organı olup birçok biyokimyasal sentezde ve dönüşümde rol oynar, metabolik olayları düzenler. Gıda ile alınan aminoasitler, karbonhidratlar, yağlar ve vitaminlerin işlenmesi, hormon, ilaç ve bilirubin metabolizması, proteinler, safra asitleri ve koagülasyon faktörlerinin sentezi, vitamin ve minerallerin depolanması burada olur. Aynı zamanda amonyağın üreye dönüşümü, endojen ve ekzojen toksinlerin detoksifikasyonu, kandan bazı maddelerin fagosite edilmesi ve artık ürünlerin safra içinde atılımı gibi görevleri vardır (1).

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar bulguları genel anlamda 'karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler' ile 'karaciğer hastalığının nedenini araştıran testler' olarak iki grupta incelenebilir. Birinci grupta yer alan testler karaciğer fonksiyon testleri olarak ifade edilebilir. Gerçekte bu laboratuvar bulgularının bir kısmı karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, bir kısmı biliyer sisteme ilişkin patolojileri bazıları ise karaciğerin sentez kapasitesini göstermekte olup bu yönüyle bir karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de ağırlığını yansıtan testlerdir. Karaciğer fonksiyon testleri denildiğinde genel kapsamıyla şu testler ifade edilmektedir:

AST (aspartataminotransferaz), ALT (alaninaminotransferaz), GGT (gama glutamiltranspeptidaz), LDH (laktatdehidrogenaz), total ve direkt bilirubin, ALP (alkalenfosfataz), 5'NT (5'nükleotidaz), PT (protrombin zamanı), albumin ve safra asitleri (1). Bunlardan karaciğerde hücre hasarını; AST, ALT, GGT ve LDH gösterirken, kolestaz tablosunda ALP, GGT, direkt bilirubin ve 5'nükleotidaz düzeyi yüksek bulunur. Albumin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testlerdir. Karaciğer hastalıklarının birçoğunda bu iki grup testin birlikte bozulmuş olduğu görülür. Karaciğerin mikroskopik anatomisinde hepatositler ile biliyer sistemin yakın ilişkisi düşünüldüğünde böyle olması da doğaldır. Hastalığın niteliğine göre bir grup test diğerlerinden daha fazla etkilenmiş olarak bulunabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Karaciğer hastalığında laboratuvar bulguları

## TRANSAMİNAZLAR (Aminotransferazlar)

Aspartataminotransferaz (AST, SGOT) ve alaninaminotransferaz (ALT, SGPT) sırasıyla aspartik asit ve alanindeki amino gruplarının ketoglutarik aside dönüşümünü katalizleyerek oksaloasetik asit ve pürivik asit oluşumunu sağlayan enzimlerdir (2). Bu sayede oluşan son ürünler sitrik asit siklusuna katılmaktadır. Her iki enzimin de bu reaksiyon için vitamin B6'ya (piridoksal-5'-fosfat) gereksinimi vardır. ALT, B6 eksikliğinden daha fazla etkilenmektedir ve klinik olarak bu durum vitamin B6 eksikliği sık olan alkolik karaciğer hastalığında serum ALT aktivitesini daha da azaltarak AST/ALT oranının artmasına neden olmaktadır (3-5). ALT sitozolik bir enzimdir ve göreceli olarak karaciğere daha özgüdür. AST ise hem sitozolik hem de mitokondriyal kaynaklı olup karaciğerin yanı sıra çizgili kaslarda, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde de bulunmaktadır. Aminotransferazların eliminasyonları retikuloendotelial sistemde gerçekleşmektedir. ALT'nin yarı ömrü  $47 \pm 10$  saat, AST'nin yarı ömrü  $17 \pm 5$  saattir. Mitokondriyal AST'nin yarı ömrü yaklaşık 87 saat olduğu halde AST aktivitesinin çoğunluğu sitoplazma kaynaklı olduğu için AST eliminasyonu ALT eliminasyonundan daha hızlı gerçekleşir (2,6). Erişkinlerde transaminazların referans aralıkları net olarak belirlenmiş olmasına rağmen çocuklarda transaminazların referans aralıkları için farklı görüşler mevcuttur. Aminotransferazların aktivitelerinin cinsine ve yaşa göre değişkenlik göstermesi nedeniyle ayrı referans aralıklarına gereksinim vardır (7). England K. ve

ark.'larının yaptığı bir çalışmada yaşamın ilk 18 ayında ALT üst sınırı erkeklerde 60 IU/L, kızlarda 55 IU/L iken, 18. aydan sonra erkeklerde ALT için üst sınır 40 IU/L, kızlarda 35 IU/L olarak tanımlanmıştır (8). NHANES (National Health and Nutrition Survey) tarafından ise ALT eşik değeri erkek çocuklarda 25,8 IU/L, kız çocuklarda 22,1 IU/L olduğu bildirilmiştir. Böylece kronik karaciğer hastalıkları için ALT değerinin duyarlılığının arttığına dikkat çekilmiştir (9). Transaminaz aktiviteleri karaciğer hücre hasarının duyarlı bir göstergesidir. ALT en yüksek miktarda karaciğerde bulunmaktadır; bu nedenle karaciğer hasarının daha özgül bir göstergesidir (10,11). Orta dereceli bir doku hasarında sitozoldeki enzimler, ağır doku hasarında ise hem sitozol hem de mitokondrideki enzimler seruma geçer. Bunun için AST ve ALT testlerini birlikte kullanmak daima daha değerlidir. ALT ve AST'de belirgin yükselme (>1000 IU) akut viral ya da toksik hepatitin yol açtığı akut hepatosellüler zedelenmede, Reye sendromu, hipoksi ya da hipoperfüzyon durumlarında görülür. 500 IU/L'nin üzerindeki değerler çoğu kez akut hepatosellüler hasar veya kronik hastalıklardaki akut alevlenmeleri düşündürür. Kronik karaciğer hastalıklarında, ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanal tıkanıklıklarında transaminaz yükselmeleri daha azdır (12). Aminotransferaz artışı saptanan bir hastayı değerlendirirken önemsenmesi gereken diğer husus ALT veya AST'den hangisinin daha fazla artmış olduğudur. ALT karaciğer hastalıkları için AST'den daha özgül olmakla birlikte bazı karaciğer hastalıklarında AST'nin daha fazla artış göstermesi mümkündür. Akut hepatitlerde ALT, AST'den daha yüksek olmasına karşın metabolik hastalıklarda, fulminan Wilson ve fulminan Echovirus enfeksiyonunda AST daha yüksek bulunabilmektedir (13). Klinik pratikte çok yaygın olarak kullanılan bu testlerin değerlendirilmesi belirli bir bilgi birikimi ve deneyimi gerektirir. Konuya karaciğer hastalıkları bakımından yaklaşıldığında unutulmaması gereken en önemli konu, aminotransferaz düzeylerinin normal olmasının karaciğer hastalığı bulunmadığı anlamına gelmeyeceğidir. Uzayan izole AST yüksekliğinde ise makro AST akla gelmelidir. Makro AST; AST'nin kandaki büyük moleküllerle, başlıca immunglobulinlerle birleşerek yarı ömrünün uzaması sonucu AST değerinin yüksek bulunmasıdır. Bu durum pahalı, invazif ve gereksiz testler yapılmasına neden olabilir (14).

Aminotransferaz yükselmeleri ile ilgili bilinmesi gereken

bir başka şey de fulminan hepatik yetmezlikteki transaminaz düzeylerinin gidişidir. Bu hastalıkta yükseldikten sonra birden azalma eğilimine giren ALT ve AST düzeylerinin hastalığın iyileşeceğinin değil kötü gidişin göstergesi olduğunun bilinmesi gerekir. Akılda tutulması gereken diğer nokta da hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında transaminaz düzeylerinin olması gerekenden daha düşük olduğudur. Bu hastalardaki transaminaz düşüklüğünün kısmen B6 vitamin eksikliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (15).

### GGT (Gama-glutamiltransferaz)

GGT; küçük safra kanallarının epitel hücrelerinde ve hepatosit içinde bulunur. Aynı zamanda böbrek tübülleri, pankreas, dalak, beyin, meme ve ince bağırsakta da bulunur. GGT düzeyleri yaşla değişiklik gösterir, yenidoğan döneminde erişkinlerden 6-8 kat daha yüksek saptanabilir. Postnatal 6-9. ayda normale döner. GGT aktivitesi hepatobiliyer hastalıklarda ALP ile uyum gösterir. En yüksek değerler safra yolları tıkanıklıklarında görülür, özellikle biliyer atrezide, biliyer tıkanmalarda, sklerozan kolanjit ve Alagille sendromunda çok yükselir (16,17). Normal ya da düşük GGT ve kolesterol düzeyi, artmış safra asitleri, hiperbilirubinemi, progresif familial intrahepatik kolestazi (PFİK-1 ya da PFİK-2) akla getirmelidir. Mikrozomal enzim sistemini aktive eden ilaçlar (barbiturat, fenitoin, rifampin, warfarin) da GGT düzeyini artırır (18).

### ALP (Alkalin fosfat)

ALP enzimi; karaciğer, kemik ve bağırsak kökenlidir. Adölesanda ve hızlı büyüme döneminde yüksek olması normaldir. İzoenzimlerden meydana gelir ve hangi dokudan kaynaklandığı özgül alkali fosfat izoenzimlerinin saptanması ile anlaşılır (19). ALP'nin ve karaciğere özgül izoenzimi olan 5'nükleotidazın artmış bulunması safra yolları tıkanıklığını gösterir (20). Tek başına ALP yüksekliği, diğer karaciğer işlev testleri normal ise karaciğer ve biliyer sistem hastalığı belirtisi değildir. Tok iken yüksek bulunabilir, bu nedenle açlıkta tekrar bakılmalıdır. Kofaktörü çinkodur. ALP düzeyleri karaciğerin infiltratif hastalıklarında, karaciğer tümörlerinde, sirozda ve özellikle primer biliyer sirozda yüksek bulunur. Hızlı büyüme döneminde, kistik fibrozis ve raşitizm gibi hastalıklarda da artmıştır (21).

## TOTAL VE DİREKT BİLİRUBİN

Hemoglobinin son yıkım ürünü olan bilirubin serumda konjuge (direkt) ve konjuge olmayan (indirekt) şekilde bulunmaktadır. Hemoglobinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, retiküloendotelial sistemde hem oksijenaz ile biliverdine; biliverdin ise biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüşmektedir (10).

Eritrosit yıkımının arttığı durumlarda da artan serum bilirubin düzeyi, karaciğer hastalıklarında karaciğerin konjugasyon ve atılım kapasitesini belirlemede kullanılmaktadır. Serum bilirubin düzeyinin %30'u direkt %70'i ise indirekt formdadır. İndirekt bilirubin plazmada albumine bağlı olarak dolaşmakta, 1 gr albumin 8,3 mg bilirubini bağlamaktadır.

İndirekt bilirubin aslında potansiyel olarak toksiktir ancak plazma albuminine bağlanarak veya karaciğer tarafından atılımı yapılarak bu zararlı etkisini azaltmaktadır. Bilirubinin kandan safraya taşınması farklı ancak birbiri ile ilişkili 4 basamakta gerçekleşir: Hepatosellüler alım, hücre içi bağlanma, konjugasyon ve biliyer atılım (16).

Bilirubin karaciğer hücresinde üridildifosfatglukuroniltransferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla glukuronik asit ile birleşerek konjuge bilirubine (bilirubindiglukronid ve bilirubinmonoglukronid) dönüşmektedir.

Safraya atılan bilirubindiglukronid ince bağırsak mukozasında ve bakterilerde bulunan beta-glukuronidaz enzimi ile indirekt bilirubin ve glukuronik aside dönüşür. Bilirubin, bakteriyel floranın etkisi ile urobilinojen, sterkobilinojen ve mezobilinojen gibi benzeri maddelere indirgenir. Bu renksiz maddeler daha sonra oksitlenerek turuncu-kahverengi pigmentlere dönüşmekte ve dışkı ile atılmaktadırlar. Bağırsakta oluşan urobilinojenin bir bölümü emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere dönmekte ve safra ile tekrar bağırsağa atılmaktadır (enterohepatik dolaşım). Sistemik dolaşıma geçen urobilinojenin bir kısmı ise böbreklerden atılmaktadır (16). Bilirubin fraksiyonlarının saptanması, özellikle iki haftadan uzun süren yenidoğan sarılıklarının değerlendirilmesinde önem taşır. Direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dL'den yüksek olması ya da serum total bilirubininin %20'sinden fazla olması durumunda direkt hiperbilirubinemi sözkonusudur. Sarılıklı bir olguda eğer direkt bilirubinemi saptanmış ise, hızla neonatal kolestaz nedenleri ve özellikle biliyer atrezi açısından araştırmalar yapılmalıdır. İndirekt bilirubin artışı ise fazla bilirubin yapımı (örneğin hemoliz) ya da karaciğerin bilirubini

konjuge etme kapasitesinin aşıldığı durumlarda oluşur. Bilirubin metabolizmasının konjenital hastalıklarında (Criggler-Najjar) ve hipotiroidi olgularında da indirekt hiperbilirubinemi saptanır.

## ALBUMİN

Karaciğer albumin, fibrinojen, alfa-1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin ve protrombin gibi proteinlerin yapım yeridir. Serum albumin düzeyi, rutin pratikte karaciğerin sentez gücünü araştırmak için en sık kullanılan test olup, normal serum düzeyi 3.5-4.5 g/dL'dir (10). Yarı ömrü 20 gün kadar olduğu için ani karaciğer bozukluklarını yansıtmada kullanılmaz. Albumin düşüklüğü kronik karaciğer hastalıklarının ve karaciğer sirozunun beklenen bir bulgusudur. Sadece karaciğer hastalıklarında değil malabsorbsiyon, protein malnütrisyonu, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom gibi durumlarda da albumin düşüklüğü görülebilir. Ayrıca özellikle kronik enfeksiyon veya enflamasyonlarda artan interlökin 1 ve tümör nekrosis faktör alfa, albumin sentezini azaltmaktadır. Kronik karaciğer hastalığına sahip olduğu bilinen bir hastada albumin düşüklüğü karaciğerin sentez görevi ve genel kapasitesi hakkında fikir verir (22).

## PROTROMBİN ZAMANI

Karaciğer, koagülasyon faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X'u sentezlemektedir. Faktör I ve V dışında diğerlerinin sentezi K vitaminine bağlı olup, K vitamini bu faktörlerin oluşumu için gerekli glutamik asit artıklarının karboksilasyonunda görevli bir kofaktördür (23,24).

Protrombin zamanının uzaması karaciğer sentez fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Bu nedenle akut ya da kronik karaciğer hastalıklarında yararlı bir prognostik göstergedir. Akut karaciğer yetersizliğinin gidişi hakkında bilgi veren en duyarlı test olup transplantasyonun zamanlamasında kullanılan kriterler arasında yer almaktadır. Diğer yandan protrombin zamanı, kronik karaciğer hastalığının Child-Pugh sınıflamasında kullanılan parametrelerden biridir (25).

Faktör II, VII, IX ve X K vitaminine bağlı faktörler oldukları için protrombin zamanı uzaması sadece karaciğer fonksiyonel kapasitesinin azalmasında değil, tıkanma sarılıklarında K vitamininin emilmesinin bozulmasında da görülür. Bu nedenle eğer protrombin zamanı

uzamış bir karaciğer hastasında bu durum K vitamini ile düzelmeyorsa olayın hepatosellüler bozukluk olduğu akla gelmelidir. Protrombin zamanının normalden 5 saniye daha uzun olması ciddi bir karaciğer yetmezliğinin işaretidir.

### TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİNE KLİNİK YAKLAŞIM

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğa neden olan durumlar yaş gruplarına göre yenidoğan, bebeklik, büyük çocuk ve adolesan dönemlerine özgü farklılıklar gösterir. Bu nedenle karaciğer enzim yüksekliği saptanan olgularda yaş, doğru etiyolojik tanının konulması açısından önemlidir (26-28). Metabolik hastalıklar daha çok küçük yaşlarda, akut enfeksiyöz hepatitler ise okul döneminde enzim yüksekliğine sebep olmaktadır. Diğer yandan biliyer atrezi, safra yolları anomalileri ve idiopatik dev hücreli hepatit gibi kolestatik karaciğer hastalıkları da yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde gözlenen hastalıklardır. Bu tür hastalıklar diğer nedenlere göre daha az sıklıkta görülmesine rağmen erken tanı ve tedavi gerektirdiği, aksi takdirde hızla siroza veya karaciğer yetmezliğine sebep olduğu için önemlidir (27,28).

Hastanın soy geçmişi sorgulanırken akraba evliliği, ailede karaciğer hastalığı, kas hastalığı olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Transaminaz yüksekliği olan hastanın öyküsünde ise;

- › Daha önceden AST/ALT yüksekliği olup olmadığı,
- › Halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma,
- › Beslenme sorunları, kusma, karın ağrısı, amenore,
- › İshal, kilo kaybı, büyümede duraklama,
- › Sarılık, akolik dışkılama, idrar rengi,
- › İlaç kullanımı, toksin,
- › Viral enfeksiyon, başka bir hastalık varlığı,
- › Gelişimsel basamaklar
- › Aşırı egzersiz, intramusküler enjeksiyon, zorlanarak kan alımı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, altta yatan ya da eşlik eden kronik hastalık, malnütrisyon ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını bize düşündürebilir. Kronik karaciğer hastalığı bulguları; gelişme geriliği, hepatomegali, splenomegali, asit, sarılık, kaşıntı, spider anjiom, telenjektazi, çomak parmak ve palmar eritem şeklinde görülebilir.

Transaminaz yüksekliği nedeni eğer bir kas hastalığı ise fizik muayenede gastroknemius hipertrofisi, üst ekstremitelerde kas zayıflığı, Gowers belirtisi, kaba motor becerilerde gecikme şeklinde belirtiler göze çarpabilir. Klinikte transaminaz yüksekliğine yaklaşımda transaminazların normale göre ne kadar arttığı yol gösterici olabilir. Bu konuda kesin bir sınır ve kural olmamakla birlikte, referans sınırlarını 10 kat aşan aminotransferaz düzeyleri daha çok viral, toksik, veya iskemik hepatitlerde görülürken, alkolik olmayan hepatit ve otoimmün hepatitlerde bu sınırın üzerinde veya altında değerler ölçülebilir. Kronik hepatitler veya karaciğer sirozunda ise genelde normal 1-5 kat aşan değerler görülür ancak bütünüyle normal değerlerle karşılaştırılması da mümkündür. Bu bilgiler çerçevesinde;

- 1) < 5 kat artış (hafif yüksek transaminaz değeri)
  - 2) 5-10 kat artış (orta derecede yüksek transaminaz değeri)
  - 3) >10 kat artış (çok yüksek transaminaz değeri)
- şeklinde gruplandırılarak araştırmada farklı hastalıklara öncelik verilebilir.

### HAFİF VE ORTA DERECEDE YÜKSEK TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ

#### Karaciğer ile İlgili Nedenler

- Kronik hepatitler (major ve minör hepatotropik virüsler)
- İlaçlar-Toksinler
- Obezite (Alkol dışı karaciğer yağlanması)
- Hemokromatozis
- Otoimmün hepatit
- Wilson hastalığı
- Alfa 1-antitripsin eksikliği
- Alkolik karaciğer hasarı
- Alkol dışı karaciğer yağlanması
- Kistikfibrozis
- Genetik ve metabolik hastalıklar
- Karaciğer sirozu
- Shwachman-Diamond sendromu



**Karaciğer Dışı Nedenler**

- Çölyak hastalığı
- Hemoliz
- Miyopati (Duchenne/Becker muskuler distrofi)
- Hipertiroidizm
- Ağır egzersiz
- Makro-AST (izole AST yüksekliğinde prevalans %30)
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Miyokardiyopatiler
- Nefropatiler

**ÇOK YÜKSEK TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ**

- Akut viral hepatitler (A-E, herpes..)
- İlaçlar- toksinler
- İskemik hepatit (şok karaciğeri)
- Otoimmün hepatit
- Wilson hastalığı
- Akut safra kanalı obstrüksiyonu
- Akut Budd-Chiari sendromu
- Hepatik arter ligasyonu

**Çok yüksek transaminaz değerleri** (AST/ALT>1000 IU/L) söz konusu ise öncelikle akut hepatit nedenlerinin düşünülmesi gerekir. Hepatotrofik virüslerden Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C virüs serolojisi ilk olarak istenmesi gereken laboratuvar tetkikleridir. Viral hepatitler (A, B, C, D, E, G, CMV, EBV) dışlandıktan sonra ilaç ve toksik nedenlerin enzim indüksiyonu ya da toksik etkiyle ortaya çıkardığı hepatik hasar akla gelmelidir. İskemik hepatit (kalp yetmezliği, hipotansiyon, sepsis, Budd-Chiari), akut safra kanalı obstrüksiyonu, fulminan hepatit yapan diğer nedenler (Wilson hastalığı, otoimmün hepatit) de çok yüksek transaminaz değerlerine yol açabilir (29-31).

**Hafif ve orta derecede yüksek transaminaz değerleri** çok sayıda hastalıktan kaynaklanabilir, bu nedenle ayırıcı tanıda daha az yararlıdır. Karaciğer ile ilgili ya da karaciğer dışı hastalıklara bağlı olabilir. Asemptomatik hastalarda transaminaz düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından daha az yüksek saptanmış ise, egzersiz yapmaması koşulu ile en az 1 hafta sonra AST, ALT, CPK, GGT paneli şeklinde testin tekrarı önerilmektedir. Çoğu hastada tekrar bakılan transaminaz değerlerinin normal sınırlarda olduğu bulunmuştur (32-37). Transaminaz yüksekliği ile beraber GGT, total ve direk bilirubin yüksekliği; kolestatik karaciğer hastalığını, CPK düzeyinin yüksek olması ise; muskuler distrofi olduğunu gösterir. Serum albumin

düzei, protrombin zamanı, tam kan sayımı, protein elektroforezi ve hepatik ultrasonografisi ikinci basamak olarak istenmesi önerilen tetkiklerdir. Hepatotrofik virüs serolojisi; viral hepatitler açısından (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV..), seruloplazmin ve serum bakır düzeyi; Wilson hastalığı açısından, serum  $\alpha$ -1antitripsin, ANA (antinükleerantikor), SMA (düz kas antikoru), LKM (antimikrozomal antikor), anti-SLA (solubleliverantigen), total IgG ; tTGA (doku transglutaminaz antikoru), tiroid fonksiyon testleri ise; sırasıyla  $\alpha$ -1antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, hipo-hipertiroidi açısından etiyoolojiye yönelik olarak bakılmalıdır. Bu testlerle neden saptanamaz ise idrar bakır düzeyi, moleküler ATPB7 analizi, HCV RNA, HBV DNA, yağlı karaciğer hastalığına yönelik metabolik ve genetik tarama testleri, ter testi ve fekal elastaz üçüncü basamak testleri olarak bakılabilir. Kronik hepatit ve nedeni belirlenemeyen akut hepatitlerde etiyooloji ve histolojik tanı açısından karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

**TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİNE YOL AÇAN BAZI HASTALIKLAR****VİRAL ENFEKSİYONLAR**

Hepatotrofik virüsler A, B, C, D, E ve G, Ebstein-Barrvirus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), ve diğer virüsler (herpesvirus, adenovirus, parvovirus) akut hepatit tablosuna yol açabilir. Genel olarak asemptomatik seyredeler. Klinik olarak preikterik, ikterik, ya da konvalesan dönem olarak 3 fazda ortaya çıkar. Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleriyle ya da fulminan karaciğer yetmezliği şeklinde bulgu verebilir. Yalnızca B, C, D, E ve G virüslerine bağlı oluşan hepatitler kronikleşebilir.

**TOKSİK HEPATİT**

Toksik hepatit veya başka bir deyişle ilaca bağlı karaciğer hastalığı geniş bir klinik spektruma sahip olup, hafif biyokimyasal anormallikten akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen tablo ile karşımıza çıkabilir. Çocuk yaş grubunda ilaç ve benzeri maddelerin kullanım azlığına paralel olarak, yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha az görülür. Genetik ve çevresel etmenler zemininde doza bağımlı (intrensek) ya da dozdan bağımsız (idiyosenkratik) tip olarak iki mekanizma ile oluşur. Çocuklarda çoğu hasta asemptomatiktir ve genellikle rutin yapılan tetkikler sırasında saptanan transaminaz yüksekliği ile tespit edilir. Günümüzde hepatotoksik olarak saptanmış 600'den fazla ajanın bulunduğu bildirilmiştir (37).

## WILSON HASTALIĞI

Karaciğer, beyin, böbrek, kornea, nadiren de iskelet ve endokrin organlarda bakır birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli bakır metabolizması bozukluğudur. Esas genetik defekt bilinmemekle birlikte 13. Kromozomun uzun kolunda bakır transportu ile ilgili ATP7B genindedir. Açıklanamayan karaciğer hastalığı olan 18 aydan büyük her çocukta Wilson hastalığı da aranmalıdır. Tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan erken tanı gerek hastanın tedavisi, gerekse aile içi diğer kişilerin inceleme ve tedaviye alınması açısından önemlidir. Serum seruloplazmin düzeyi hastaların yaklaşık %90'ında 20 mg/dL'nin altındadır. Wilson'lu hastaların %5-15'inde normal seruloplazmin değerleri saptanabildiğinden tek başına seruloplazmin düzeyi tanı için yeterli olmaz. İdrarda bakır atılımı her vakada artmıştır ve genellikle 100 mcg/gün üzerindedir. Normalde bu değer en fazla 40 mcg/gün'dür. Wilson'lu hastalarda 1 gr kuru karaciğer dokusunda bakır miktarının 250 mcg/g'ın üzerinde olması tanı koydurucudur. Esas tedavi D-penisilamin ve trientin ile yapılır. Penisilamin ve trientin bakır ile şelasyon yaparak vücutta birikmiş olan bakırın atılımını sağlar (13).

## OTOİMMUN HEPATİT

Otoimmün hepatit çocukluk dönemindeki kronik aktif hepatitlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur. En sık 10-20 yaş arası ortaya çıkar ve vakaların %70-80'ini kızlar oluşturur. Etiyoloji belli değildir. Genetik yatkın kişilerde birçok faktörler (viral enfeksiyonlar, ilaçlar, çevresel ajanlar) otoimmün yanıtı tetikler. Serolojik testler göz önüne alınarak 3 tipe ayrılmıştır. Otoimmün hepatit Tip 1'de dolaşımda düz kas antikoları (SMA) ve/veya antinükleer antikor (ANA); Tip 2 otoimmün hepatit'te karaciğer böbrek mikrozomal antikoları (LKM-1); Tip 3 otoimmün hepatit'te "soluble" karaciğer antijen antikoları (SLA) ve/veya karaciğer ve pankreas antijenlerine karşı antikolar (LP) vardır. Vakaların %65'i akut viral hepatit gibi başlar. Başlangıç akut da olsa otoimmün hepatit daima kroniktir. Tanı yalnızca otoantikoların varlığı ile değil, transaminaz yüksekliğine neden olan diğer olası karaciğer hastalıklarının dışlanması, serum IgG yüksekliği, tipik histolojik değişikliklerin varlığı ve hastada veya ailede diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği ile yapılmaktadır. Tedavide immunsupressif ajanlar kullanılır.

## ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Alfa-1 antitripsin, karaciğer tarafından sentez edilen bir serum proteaz inhibitörüdür (Pi). Otozomal resesif olarak kalıtılan ve alfa-1 antitripsinin homozigot eksikliği ile giden hastalık neonatal kolestazına ve siroza yol açabilir. Alfa-1 antitripsinin Pi fenotipleri olarak adlandırılan ve kalıtım biçimleri de farklı olabilen birçok varyantı tanımlanmıştır. PiMM normal fenotiptir, karaciğer hastalarında en sık görülen ZZ fenotipidir. Karaciğer hastalığı en sık neonatal hepatit şeklinde görülür. Konjuge hiperbilirubinemi, yüksek transaminazlar, hepatosplenomegali ve gelişme geriliği gelişir. Semptomatik tedavi ön plandadır. Karaciğer transplantasyonu ile çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir. 'Pi-null' olarak adlandırılan tipte serumda hiç alfa-1 antitripsin yoktur. Bu kişilerde karaciğer hastalığı yoktur, erken yaşta amfizem gelişir.

## ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, çoğunlukla obezite ve insülin direnci ile birlikte olan ve alkol alımının olmadığı durumlarda karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur. Histolojik spektrumu tek başına yağlı değişiklikten, steatohepatit, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer geri dönüşüm olasılığı yüksek, iyi seyirli bir hastalıkken, steatohepatit en şiddetli şeklidir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan çocukların büyük kısmı asemptomatiktir. Özellikle obez hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandığında yağlı karaciğer hastalığı akla gelmelidir. Birçok çocukta transaminazların hafif veya orta dereceli yüksekliği tek laboratuvar bulgusu olabilir. Tedavide ana amaç obezitenin önlenmesi olmalıdır (38,39).

## Kaynaklar

1. Uygun A, Polat Z. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar, Güncel Gastroenteroloji 2009;13/4: 211-24
2. Stolz A, Kaplowitz N. Biochemical tests for user disease. Zakim D, Boter TD. (Eds) In: Hepatology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990: 637-67
3. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem 2000; 46: 2027-49.
4. Vanderlinde RE. Review of pyridoxalphosphate and the

- transaminases in liverdisease. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 79-93
5. Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgrad Med* 2000; 107: 100-14
  6. Marshall K. Laboratory tests. Schiff L, Schiff JB. (Eds) In: *Disease of the liver*. 7th ed. Philadelphia: JP Lippincott Company; 1993: 109-44
  7. Uraz S. Biyokimyasal karaciğer testleri. Viral Hepatit. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler), İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayınları; 2005: 354-66.
  8. England K, Thorne C, Pembrey L et al. Age- and sex-related reference ranges of alanineaminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 71-77.
  9. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ et al. SAFETY study: alanineaminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364, 1364.e1-2
  10. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory Evaluation of the Patient with Liver Disease. In: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Eds. Zakim D, Boyer TD. 4th ed, Philadelphia, Saunders, 2003; 661-70
  11. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271
  12. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liverenzymealteration: a guideforclinicians. *CMAJ* 2005; 172:367-79
  13. Sokucu S. Karaciger ve Safra Yolları Hastalıkları. İçinde; Sindirim Sistemi Hastalıkları: Neyzi O, Ertuğrul T (4th ed), 2010; 7:983-990.
  14. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, et al. Prevalance and long-term course of macro-aspartateaminotransferase in children. *J Pediatr* 2009; 154: 744-748
  15. Allmann MA, Pang E, Yau DF, et al. Elevated plasma vitamers of vitamin B6 in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 679-83
  16. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of Liver Disease in Pediatric Patient. *Pediatr Rew* 1999; 20:376-389
  17. Price CP, Alberti KGMM. Biochemical Assessment of Liver Function. In: Wright R, Alberti KGMM, Karran S, Millward-Sadler GH (eds.). *Liver and Biliary Disease- Pathophysiology, Diagnosis, Management*. London, W.B. Saunders, 1979;381-416.
  18. Balisteri WF. Neonatal cholestasis- medical progres. *J pediatr* 1985; 106:171-184
  19. Kaplan M. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1972;62:452-68
  20. Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory tests. In: Sciff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed, Philadelphia, Lippencott-Raven,1999;205-44
  21. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. *Clin Chim Acta* 1997;257:133-140.
  22. Mews C, Sinatra F. Chronic liver disease in children. *Pediatr Rev* 1993;14: 215-228
  23. Sperling R, Furie BC, Blumenstein M, et al. Metal binding properties of gamma-carboxyglutamic acid. Implications for the vitamin K-dependent blood coagulation proteins. *J BiolChem* 1978; 253: 3898-3906
  24. Furie B, Furie BC. Molecularbasis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood* 1990; 75: 1753-1762
  25. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin LiverDis* 1996;16: 349-355
  26. Ozen H, Kocak N. Hipertransaminazemiye ve hepatomegaliye neden olan viral hepatit dışı nedenler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998;19:661-74
  27. Boamah LM, Balistreri WF. Manifestations of liver diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Philadelphia, Elsevier, 2011;1374-81
  28. Ng VL. Neonatal hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 3th ed, Philadelphia, Elsevier, 2006;851-81.
  29. Roberts EA. Drug-Induced Hepatotoxicity. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed, Hamilton, Ontario, BC Decker Inc, 2004;1219-40
  30. Suchy FJ. Drug and toxin-induced liver injury. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Philadelphia, Elsevier, 2011;1410-2.
  31. Yazigi N, Balistreri WF. Viral hepatitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Philadelphia, Elsevier, 2011;1393-404.
  32. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005; 40: 820-826
  33. Matsui A. Hypertransaminasemia: the end of a thread. *J Gastroenterol* 2005;40: 859-860
  34. Zancan L, Bettiol T, Rini A, et al. Chronic idiopathic hypertransaminasemia. *Minerva Pediatr* 1996; 48: 209-216
  35. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1109-1112
  36. Nobili V, Reale A, Alisi A, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 749-752.
  37. Robert E. Drug-induced liver disease., In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds) *Liver Disease in Children*, 2nd edition, Philadelphia 2001: 463-491
  38. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145
  39. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.