

Review / Derleme

Hafif ve orta derecede yüksek karaciğer transaminazı saptanmış pediatrik hastaya yaklaşım

Evaluation of Children who have mildly or moderately elevated liver transaminase levels

¹Yrd. Doç.Dr.,
Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatri AD,
Tokat

İletişim / Corresponding
Author:
Yrd. Doç. Dr. Resul
YILMAZ
Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Pediatri AD,
Tokat

Email:
drresul@gmail.com

Received / Başvuru
Tarihi:
16-10-2012
Accepted / Kabul
Tarihi:
30-03-2012

Resul YILMAZ¹

ÖZET

Yüksek karaciğer transaminaz seviyelerini değerlendirmede birçok zorlu tuzak deneyimli klinisyenlere meydan okumaktadır. Hafif ve orta derecede karaciğer transaminaz değerleri geçici ve iyi huylu etiyolojilerde ortaya çıktığı gibi, ciddi durumları da bildirir. Viral hepatitler, ilaçlar, bitkisel ürünler veya steatoz potansiyel nedenlerdir. Ayrıntılı anamnez ve aile öyküsü esansiyeldir. Asemptomatik hastada 6 aylık takipte ısrar eden yükseklik durumunda ileri testler ve bir uzmana danışma gerekli olur.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Karaciğer, Transaminaz yüksekliği, karaciğer enzimleri

ABSTRACT

There are number of pitfalls in the interpretation of elevated liver transaminase levels, that can challenge experienced clinicians. Mild or moderate elevation of liver transaminase levels can reveal transient and benign etiologies or serious conditions. Viral hepatitis, medications, herbal products or steatosis are potential causes of elevated transaminase levels. Detailed history and family history are essential. If elevations persist after four to six months of observation asymptomatic patient, further augmented tests and referral to a specialist are needed.

Key words: Children, Liver, Transaminase elevation, liver enzymes

Vücutumuzda detoksifikasyon, metabolizma ve savunma sisteminde özelleşmiş, çok fonksiyonlu bir organ olan karaciğerin fonksiyonlarının bozukluğunu tek bir test ile belirlemek mümkün görünmemektedir. 1950 yıllarından beri hepatositlerde enflamasyon veya nekroz sonucunda transaminaz yüksekliğinin gösterilmesi ile hepatoselüler hasar belirlenebilmektedir (1).

Karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinen bu enzimler aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT)'dir. Hepatositlerde bol miktarda bulunurlar, alanin ve aspartatdaki amino gruplarını ketoglutarik asidin Alfa keto grubuna taşıyarak sırası ile püruvik asit ve oksaloasetik asit oluşumunu katalizlerler (2). Hepatosit hücre zarı hasar gördüğünde bu enzimler kana karışır. AST ve ALT iskelet ve kalp kasında da bulunur, kas hasarı, aşırı egzersiz, polimiyozit ve hipotiroidizmde normalin birkaç katına çıkabilir (3, 4). Kronik karaciğer hastalıklarından hepatit C ve sirozda hepatosit hasarı apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ile gerçekleştiğinden hasar olmasına rağmen AST ve ALT daha az sentezlenir(5, 6). Buradan da anlaşılacağı üzere karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinen bu testler esas olarak karaciğer hasarını gösterir ve sensitivite ve spesifiteleri oldukça düşüktür(3, 4, 7).

Belirgin olarak yüksek saptanan AST ve ALT değerlerinde hemen hemen her hekim nasıl bir yol izleyeceğini bilirken hafif ve orta derecede yüksek saptanan değerler kafa karıştırıcı olabilir(8). Bu yazıda çocuklarda rastlanılan hafif ve orta derecede yüksek AST ve ALT değerlerinde nedenler ve izlenmesi gereken yol paylaşılmıştır.

Her ne kadar bir konsensüs olmasa da normalin üst sınırınının 2-3 katı aminotrasferaz yüksekliği hafif, 3-10 katı yükseklik ise orta derecede aminotrasferaz yüksekliğini bildirmektedir (9, 10).(Tablo 2) Asemptomatik erişkin bireylerin %1-4'ünde

yüksek transaminaz değerlerine rastlanmaktadır (11). Çocuklarda yapılmış araştırmalar bulunmamakla birlikte benzer sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Yüksek transaminaz düzeyleri uygun şekilde araştırılmazsa tedavi edilebilecek bazı hastalıklar gözden kaçabilir (12).

Aşırı ALT ve AST yüksekliğine (2000 U/l aşan değerler) ilaç, toksin, iskemi ve hepatitlerin neden olduğu karaciğer hasarı ve nekrozlarda rastlanırken normalin 2-10 katına varan yüksekliklere daha sık rastlanılır (13, 14) (Tablo 1). Bu düzeyde yüksekliğe yol açan nedenler geniş bir aralıkta yer alır. Bazı durumlarda karaciğer hasarı ve transaminaz yüksekliği paralel olmayabilir (15).

Normalin 1,5 katı transaminaz yüksekliğinde belirgin karaciğer hastalığı bulunmayabilir. Populasyonda serum AST ve ALT değerleri çan eğrisi değil de son ucunda uzun bir kuyruğu olan eğik bir dağılım gösterir (16). Toplumlar arasında ortalama AST ve ALT değerleri arasında fark yokken cinsiyet ve etnik özelliklere göre eğim değişmektedir(13). ALT dağılım grafiğinde erkeklerde, zenci ve hispaniklerde kuyruk kısmı daha geniştir ve ALT yüksekliğine %15 oranında daha fazla rastlanır (16). ALT gün içinde varyasyon gösterir, egzersizden etkilenir test için kanın ne zaman alındığı da önemli olmaktadır (11, 14).

Gelişmiş ülkelerde iskemik hipoksik karaciğer hasarı, ekstrahepatik biliyer durumlar ve ilaç toksisitesi transaminaz yüksekliğinin belli nedenleriyken gelişmekte olan ülkelerde viral hepatitler, toksik hepatit ve safra taşı sık görülen nedenler arasındadır (17) (Şekil 1).

Belirgin klinik sınırlamalara rağmen AST/ALT oranı bazı hastalıkların tanısında yardımcı olabilir. Birçok durumda bu oran 1'e eşit veya düşüktür (18). Bu oran 2 den büyükse Wilson Hastalığı ve alkolik hepatit

akla gelmelidir. Alkol alımı yoksa bu oranın yüksekliğinde sirozdan şüphelenilmelidir (7).

Tablo 1. AST ve ALT yükselmesine neden olan sık karşılaşılan ajanlar

İLAÇLAR	BİTKİSEL ÜRÜNLER / VİTAMİNLER
Parasetamol Amiadoron	Çalı, gür yaprağı Deniz üzümü (Ephedra)
Amoksisillin klavulanik asit Karbamazepin	Yılan otu (Gentian)
Flukonazol	Yer meşesi, kısa mahmut out
Heparin	Kava biberi
İzoniazid	Sinameki
Ketokonazol	Köpekbalığı kıkıdağı
Labetalol	Avitamini
Nitrofurantoin	
NSAID ilaçlar	
Fenitoin	
Sülfonamidler	

Erişkinlerde transaminaz yüksekliği yapan nedenler iyi tanımlanmıştır. Yaşa bağlı değişim pek izlenmez ancak çocuklarda yaşa göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan, süt çocuğu ve sonrasında etiyolojide ciddi farklılıklara rastlanır (19, 20).

Tablo 2. Normalin beş katından daha az AST ve ALT yüksekliği yapan nedenler.

Sık Karşılaşılan	Daha Seyrek	Karaciğer dışı nedenler
Karaciğer	Karşılaşılan	
Kaynaklı	Karaciğer	
Nedenler	Kaynaklı	
	Nedenler	
Siroz	Otoimmün hepatitler	Çölyak Hastalığı
Hepatit B (Kronik)	Hemakromatozis	Hemoliz
Hepatit C (Kronik)	Alfa1 antitripsin eksikliği	Miyopati
Steatoz	Wilson Hastalığı	Hipertiroidizm
İlaçlar/Toksinler		Aşırı egzersiz
Akut viral hepatitler		Macro-AST

Öykü ve fizik muayene hafif ve orta derecede yüksek transaminaz yüksekliği saptanmış hasta yönetiminde köşe taşlarını oluşturur (7). Öyküde hastalıkların risk faktörleri ve karaciğer hastalığının semptomlarının ortaya çıkarılması amaçlanmalıdır; aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, vitaminler, bitkisel ürünler, ilaç kötüye kullanımı, alkol alımı, kan ve ürünleri transfüzyonu, ayrıca transaminaz yüksekliğine yol açabilen diyabet, kalp hastalığı, tiroit, kas hastalıkları ve kanser de sorgulanmalıdır (13, 21). Öykü ve muayene tamamlandıktan sonra bazı testler ile etiyoloji aydınlatılmaya çalışılır (Şekil 2).

Serum demiri, ferritin, total demir bağlama kapasitesi hemakromatozis için istenirken Hepatotrop virusler için viral seroloji istenir. Ülkemizde aşılama oranı %90'lara ulaşmasına rağmen hepatit B taşıyıcılığı halen %10 civarındadır (22, 23). Protrombin zamanı ve serum albumin düzeyi ile karaciğerin protein sentezi ve fonksiyonları hakkında bilgi edinebiliriz. Tam kan sayımında trombositopeni, nötropeni ve eş zamanlı uzamış PT saptadığında ilerlemiş karaciğer hastalığı düşünülmelidir (8). Alkalen fosfataz ve bilirubin ile hepatik kolestazdan uzaklaşırız (8).

Hasta asemptomatikse ve ilk yapılan testlerde ALT ve AST yüksekliği dışında patolojik bulgu yoksa hayat tarzı değişikliği faydalı olabilir. Hepatotoksik potansiyeli olan ilaç ve bitkisel ürünlerden uzaklaşma, fazla kilolardan kurtulma, diyabet ve hiperkolestrolemiye kontrol altına alma, ilaç ve alkol kötüye kullanım durumunda yüksek AST ve ALT değerleri normal düzeye inebilmektedir(21).

Kesin bir süre olmamakla birlikte AST ve ALT testleri 4 hafta ile 6 ay sonra tekrarlanabilir (21, 24). Hastalık belirtileri değişir ve yeni bulgular ortaya çıkarsa takip eden hekimin şüpheleri devam ederse süre daha kısa tutulabilir.

Dört - Altı ay sonra yapılan kontrol muayenesi ve testlerde AST ve ALT yüksekliği halen devam ediyorsa Abdominal USG veya Abdominal tomografi istenir, daha önce yapılmamışsa Celiac hast, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, alfa1 antitripsin eksikliğine yönelik incelemeler planlanır. (21, 24).

Kronik transaminaz yüksekliğinde karaciğer biyopsisi için aday olarak gözükmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA)'ya göre karaciğer biyopsisi kişisel bazda değerlendirilmelidir, hastanın yaşam tarzı, yaşı, karaciğer fonksiyonları ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır(11).

Sonuç olarak günlük klinik uygulamada karaciğer transaminaz düzeylerindeki artış sık karşılaşılan problemlerin başında gelmektedir. Deneyimli hekimler bile uygun yaklaşımı bulmada kararsız kalabilmektedir. Enzim yüksekliklerinin örüntüsü, hastanın

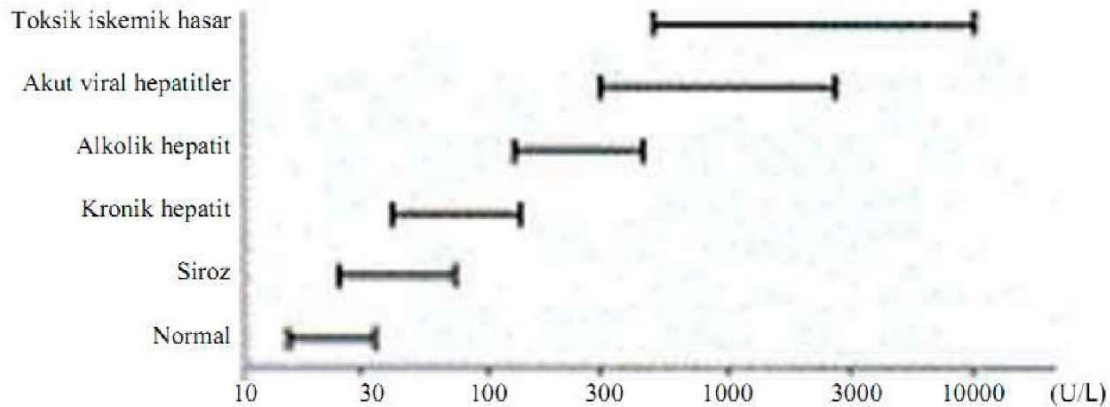
şemalarını kullanmak eksik ve yersiz işlemlerin uygulanmasını önleyebilir.

NE ZAMAN BİR UZMANA DANIŞMALI?

- En az 6 ay ara ile yapılan testlerde normalin 1.5 katı enzim düzeyine rastlandığında
- Hepatik disfonksiyonu kanıtı varlığında tanımlanamayan karaciğer hastalığı varlığında
- İlaç tedavisi verilen hastada ilacı kesmeden önce ve sonra

HASTA SEVKİNDEN ÖNCE HANGİ TESTLER YAPILMALI?

- Viral hepatit taraması
- Anti nükleer antikor
- Seruloplazmin
- Demir ve belirteçleri
- Ultrason



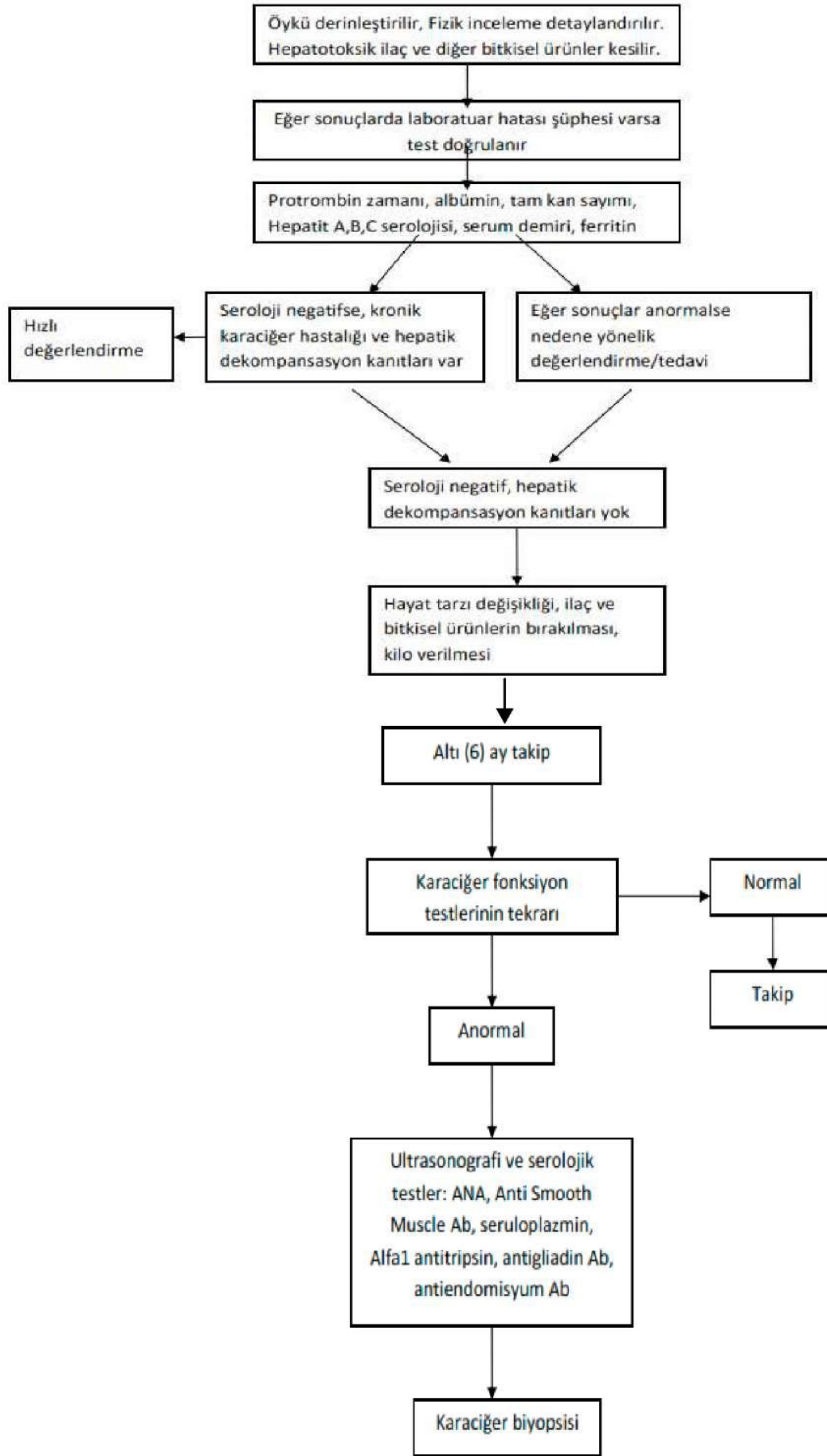
Şekil 1. Çeşitli hastalıklarda AST ve ALT değerleri.

AST: Aspartat transaminaz

ALT: Alanin transaminaz

Şekil 1 Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. American family physician. 1999;59(8):2223-30.'den alınmış ve düzenlenmiştir.

karakteristik özellikleri tanısal değerlendirmede yol gösterici olabilir. Hastalıkları değerlendirmede tanısal akış



Şekil 2. Hafif ve orta derecede yüksek AST ve ALT yüksekliğine yaklaşım algoritması

KAYNAKLAR

1. Tarantino G. From bed to bench: which attitude towards the laboratory liver tests should health care practitioners strike? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(37):4917-23. Epub 2007/09/15.
2. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clinical chemistry*. 2000;46(12):2050-68.
3. Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology*. 2005;41(2):380-2. Epub 2005/01/22.
4. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2002;40(6):609-11. Epub 2002/09/05.
5. Healey CJ, Chapman RW, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut*. 1995;37(2):274-8. Epub 1995/08/01.
6. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(8):1250-7. Epub 1995/08/01.
7. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *American family physician*. 1999;59(8):2223-30. Epub 1999/04/30.
8. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(932):307-12. Epub 2003/07/04.
9. Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgraduate medicine*. 2000;107(2):100-2, 5-9, 13-4. Epub 2000/02/26.
10. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;172(3):367-79. Epub 2005/02/03.
11. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367-84. Epub 2002/10/03.
12. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ*. 2001;322(7281):276-8. Epub 2001/02/07.
13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(17):1266-71. Epub 2000/04/27.
14. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2002. p. 1227-38.
15. Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque AC, Sette LH, Mello LA, Moreira RC, et al. Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(3):298-302. Epub 2005/11/18.
16. Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *The Gastroenterologist*. 1997;5(1):58-77. Epub 1997/03/01.
17. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut*. 1999;45(1):129-33. Epub 1999/06/16.
18. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 1979;24(11):835-8. Epub 1979/11/01.
19. Çeltik C, Erbaş H, Kurşun ÖS, Bostancıoğlu M, İnan M, Öner N, et al. Çocukluk Çağında Serum Transaminazlarını Yükselten Nedenler. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2008;33(4):175-81.
20. Kliegman R. *Nelson textbook of pediatrics*: Saunders Elsevier Philadelphia; 2007.
21. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *American family physician*. 2005;71(6):1105-10. Epub 2005/03/29.
22. Uner A, Kirimi E, Tuncer I, Ceylan A, Turkdogan M, Abuhandan M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in the Eastern Anatolia. *East J Med*. 2001;6(2):40-2.
23. Ülkemizde aşılama çalışmalarının seyri. İstanbul Sağlık Müdürlüğü; 2011 [cited 2011 21-12-2011]; Available from: <http://www.istanbul saglik.gov.tr/w7sb/bh/asilarbulasici 2.asp>.
24. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Sagliocca L, Fargion S, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008;40(7):585-98. Epub 2008/04/09.