

# Birinci basamakta karaciğer fonksiyon testlerine genel yaklaşım

## General approach to liver function tests in primary care

Ümit Aydoğın<sup>1</sup>, Yusuf Çetin Doğaner<sup>2</sup>, Polat Nerkiz<sup>2</sup>

### Özet

Standart biyokimyasal testler incelendiğinde, karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik hastalarda %1 ile %9 arasında değişen oranlarda yükseklik saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler altta yatan ciddi bir hastalığın habercisi olabileceği gibi geçici iyi seyirli bir durumdan da kaynaklanabilir. Ayrıntılı değerlendirme; pahalı ve endişe yaratıcı tetkikler, belki de gereksiz karaciğer biyopsisi, endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) gibi invaziv girişimlerle sonuçlanabilmektedir. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan hastaları değerlendirirken bazı temel prensiplere uymakta fayda vardır. Semptomları değerlendirme sürecinde öncelikle hastanın öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır. Öyküde dikkat edilecek noktalar; hastanın yaşı, cinsiyeti, geldiği/yaşadığı bölge, mesleği, eşlik eden hastalıklar, ilaç öyküsü ve aile hikayesini kapsamalıdır. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hepatoselüler hasarı, gama-glutamiltransferaz (GGT) ve alkalen fosfotaz (ALP) kolestazi gösterirken, bilirubin her iki nedenle de artabilir. Albümin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testlerdir. Karaciğer hastalıklarının çoğunda bu iki grup test birlikte bozulmuş olabilir. Karaciğerin histolojik yapısı düşünüldüğünde, hepatositler ile biliyer sistemin ilişkisi bu durumun başlıca nedenidir. Bu enzimler karaciğer ve safra yollarına özgü dejillerdir. ALT çoğunlukla karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda mevcuttur. AST ise daha çok kalp kası, iskelet kaslarında ve karaciğerde bulunmaktadır. GGT hepatosit ve safra epitel hücreleri, renal proksimal tubuluslar, pankreas ve ince barsaklardan sentezlenmekte; ALP ise kemikler, ince barsaklar, böbrek ve plasentadan sentezlenmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Asemptomatik hastalar, karaciğer fonksiyon testleri, öykü.

### Summary

Routine examination of standard tests show elevated liver enzyme levels, in %1 - %9 of asymptomatic patients. In addition to the possibility of being a pioneer sign of an underlying disease, the mildly elevated liver function tests may also originate from transient benign condition. Detailed evaluation can result in expensive and anxiety-causing investigations, probably redundant liver biopsy or invasive interventions like ERCP. While evaluating the patients with elevated liver function tests, it will be beneficial to comply with some main principles. Firstly, the medical history should be considered during symptom evaluation process. Age, sex, region, occupation, comorbid diseases, drug history and family history of the patient should constitute the main points of the medical history. While ALT and AST point to hepatocellular injury and GGT and ALP point to cholestasis, bilirubin levels can increase in both conditions. Albumin levels and prothrombin activity are the tests that reflect synthesis capacity of liver. In most liver diseases, both group tests can be impaired together. When the histological structure of the liver is considered, the relationship between hepatocytes and the biliary system is the primary reason of this condition. These enzymes are not specific to liver and biliary tract. While it is mostly found in liver and kidney, ALT is found in heart and skeletal muscle at lower amounts. AST, on the other hand, is mainly found in the heart and skeletal muscles, and the liver. While GGT is synthesized from hepatocytes, biliary epithelial cells, renal proximal tubules, pancreas and small intestines, ALP is synthesized from the bones, small intestines, kidneys and the placenta.

**Key words:** Asymptomatic patients, liver function tests, history.

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr., Ankara

<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi, Asistan Dr., Ankara

**K**araciğer, sayısız endojen ve eksojen maddenin detoksifikasyonu, çeşitli moleküllerin sentezi, salgılanması gibi birbirinden bağımsız birçok fonksiyonu yapabilen bir organdır. Bu nedenle genel olarak karaciğer fonksiyonlarını bir veya birkaç testle değerlendirebilmek son derecede zordur. Karaciğerin fonksiyonu, birçok farklı testin ve hatta klinik bulguların aynı anda ele alınması ile değerlendirilmektedir.<sup>1</sup>

Standart biyokimyasal testler incelendiğinde, asemptomatik hastaların %1-9'unda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmıştır.<sup>2</sup> Ülkemizde 5000 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada ise serum ALT yüksekliği %11, AST yüksekliği %5, GGT yüksekliği %6 oranında saptanmıştır.<sup>3</sup>

Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler altta yatan ciddi bir hastalığın habercisi olabileceği gibi geçici iyi seyirli bir durumdan da kaynaklanabilir.<sup>4</sup> Ayrıntılı değerlendirme pahalı, endişe yaratıcı ve belki de gereksiz invazif girişimlere (karaciğer biyopsisi, ERCP v.b.) neden olabilmektedir.<sup>5,6</sup> Bu nedenle öykü ve fizik muayene sırasında şu ayrıntılara dikkat edilmelidir.<sup>4,5,7</sup>

- Eşlik eden kronik hastalık varlığı (diyabet, kalp hastalığı, tiroid hastalığı, obezite vb.)
- İlaç kullanımı ve diyet özellikleri (vitaminler, alternatif tıpta kullanılan maddeler, alkol tüketimi vb.)
- Viral hepatit risk faktörleri (intravenöz ilaç kullanımı, homoseksüellik, pearcing, kan ürünleri transfüzyonu)
- Ailesel kronik hastalık öyküsü (Wilson Hastalığı, hemokromatozis, otoimmün hastalıklar)

ALT ve AST öncelikle hepatoselüler hasarı, GGT ve ALP ise kolestazi gösterirken, bilirubin her iki nedenle de artabilir. Albumin düzeyi ve protrombin aktivitesi ise karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testlerdir (Şekil 1).<sup>8</sup>

## Aminotransferazlar (Aspartat aminotransferaz [AST] ve Alanin aminotransferaz [ALT])

Aminotransferazlar, vücutta birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. ALT öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet

kasında daha az miktarda mevcut iken, AST daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur.<sup>5,8</sup> Bu nedenle karaciğerden kaynaklanmayan nedenlerle de yükselebilecekleri akılda tutulmalıdır. Örneğin AST, kas nekrozu olduğunda artış gösterebilir. Bu durumda artmış kreatin kinaz değerleri nedenin kas dokusu kaynaklı olup olmadığını saptamada yardımcı olur. Aminotransferazların karaciğerdeki fonksiyonları; aspartat ve alanin amino asitlerinin  $\alpha$  amino gruplarını  $\alpha$  ketoglutarata dönüştürmektir. Her iki enzimin de piridoksine (B6 vitamini) gereksinimi vardır. Alkolizm ve hemodiyaliz gibi B6 vitamini eksikliği oluşturan durumlarda gerçekte olduklarından daha düşük saptanabilirler.<sup>1,7</sup>

ALT sadece hepatositin sitoplazmasında bulunurken, AST %20 oranında sitoplazma, %80 oranında ise mitokondrielerde bulunur. Bunun önemi; karaciğerin 3. bölge (santral venlere yakın olan bölge) hücreleri mitokondri-den zengin hücrelerdir ve iskemik ve toksik hasarlara daha duyarlıdır. Bu nedenle de, iskemi ve toksik maddelere maruziyet durumlarında, AST, ALT' ye oranla daha fazla yükselme gösterir.<sup>1</sup>

Aminotransferaz yüksekliklerini değerlendirirken, yüksekliklerine göre sınıflayarak değerlendirmek kullanışlı ve kolay anlaşılır olacağından, hafif yükseklikler (<5 kat artış), orta yükseklikler (5–10 kat artış) ve belirgin yükseklikler (>10 kat artış) olarak sınıflandırılabilir.<sup>1,5,8</sup>

### Hafif Dereceli Aminotransferaz Yükseklikleri

Günlük pratikte en sık rastlanan biyokimyasal bozukluklar asemptomatik hafif dereceli transaminaz yükseklikleridir. Semptomu olmadan laboratuvar testi uygulanan insanların yaklaşık %1-9'unda yüksek karaciğer enzimlerine rastlanır.<sup>1,5,9</sup> Hafif derecede transaminaz yüksekliğinde öncelikle testin tekrar edilmesi faydalı olacaktır.<sup>1</sup> Hafif dereceli yüksekliklerde hastalık olmadan görülebilen değişiklikler ve ekstrahepatik sebepler mutlaka düşünülmelidir. Örneğin egzersiz, kilo fazlalığı ve gebelik bu tabloya yol açabilir. Ayrıca hemoliz, kas hastalıkları, çeşitli organ nekrozları ve iskemiler de karaciğer dışı transaminaz yüksekliği yapan nedenlerdendir.<sup>1</sup>

Bu sebepler dışlandıktan sonra karaciğere ait hastalıklar sırasıyla gözden geçirilmelidir.<sup>1</sup> Mutlaka ilaç, bitkiler

ve alkol kullanımı öyküsü alınmalıdır.<sup>1,9</sup> Çalışmalara göre hafif dereceli aminotransferaz yüksekliğinin en sık sebebi alkol veya alkole bağlı olmayan yağlı karaciğerdir.<sup>1,5</sup> Karaciğer yağlanması; özellikle diabetes mellitus, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi gibi risk faktörleri ilk düşünülmesi gereken nedenlerdir.<sup>1</sup> Ultrasonografi (US) tanıyı desteklemede yardımcıdır.

Hafif dereceli transaminaz yüksekliği tespit edilen kişilerde viral hepatit serolojileri de gözden geçirilmelidir (HBsAg, anti-HCV, anti-HBc IgG). Eğer seroloji negatifse otoantikolar, seruloplazmin, serum transferin saturasyonu ve ferritin düzeylerine bakılmalıdır. Bütün bu testlerin negatif olduğu durumlarda ise tiroid testleri, anti-endomisium ve anti-gliadin antikoları ve  $\alpha$ -1 antitripsin düzeylerine bakılmalıdır. AST/ALT>1 ise karaciğerde fibrozis veya siroz akla getirilmelidir.<sup>1</sup>

### Orta ve Belirgin Dereceli Aminotransferaz Yükseklikleri

Aminotransferazlarda >5 kat artışlar çoğunlukla akut gelişen olaylarda ve kronik olayların akut alevlenmelerinde görülmektedir.<sup>3</sup> Aminotransferaz seviyesinin >10 kat artışlarında daima akut bir karaciğer hasarı düşünülmelidir.<sup>1,9</sup> Sadece aminotransferaz seviyesine bakılarak etioloji hakkında yorum yapmak hatalı sonuçlara yöneltebilir. Enzim değerlerini en çok yükselten sebepler iskemik ve toksik hasarlardır (Tablo 1).<sup>1</sup> Aminotransferazların yüksekliği veya düşüş hızı sebep olan hastalıkların prognozu hakkında bilgi vermez.<sup>1,3</sup>

Aminotransferazlarda >10 kat artışlarda öncelikle akut hepatit yapan nedenler düşünülmelidir.<sup>8</sup> Toksik hepatitlerin tanınması daima öyküye dayanmaktadır. Hastaların aldıkları ilaçlar, mantar intoksikasyonu ve kullandıkları bitkiler çok iyi sorgulanmalıdır.<sup>1,9</sup>

İskemik ve hipoksik karaciğer hastalıkları hemen daima altta yatan kardiyovasküler bir hastalık, sepsis veya hipovolemi durumlarında görülür. Bu nedenle tanınmaları daha kolay olur.<sup>1,9</sup>

Akut viral hepatitlerde aminotransferaz düzeyleri sarılık ortaya çıkmadan önce yükselir ve her zaman da sarılık görülmez.<sup>1,9</sup> Aminotransferaz düzeyleri A ve B hepatitlerinde C hepatitinde olduğundan daha yüksektir.<sup>1,9</sup>

Viral hepatit şüphesi olan durumlarda serolojik testlere (Anti-HAV IgM, anti-HBc IgM, HBsAg ve anti-HCV) başvurulmalıdır. Tüm bu testler negatif çıksa bile HCV RNA bakılmalıdır. Çünkü anti-HCV ve HCV RNA pozitif olanlarda ALT, AST ve GGT anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır.<sup>1,7-9</sup>

Orta ve belirgin aminotransferaz yüksekliği yapabilen diğer bir major hepatit nedeni de alkolik hepatitdir. Alkolik hepatit tipik özelliklere sahiptir:<sup>1,5</sup>

- AST normalin 6 katını geçmez.
- AST/ALT >1 (Çoğunlukla da AST/ALT >2)
- GGT/ALP >2.5

Yukarıda belirtilen major akut hepatit sebepleri saptanamadığı zaman minör sebeplere yönelmek gerekir.<sup>1,9</sup> Serolojik yöntemlerle Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) araştırılmalıdır. Ayrıca otoimmün hepatitlerin de %25-30'unun başlangıçta akut hepatit kliniği tablosu gösterdiği unutulmamalı ve anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozom antikor 1 (anti-LKM1) ve eriyebilen karaciğer antijen antikor (anti-SLA) bakılması istenmelidir.<sup>1,9</sup> Ekstrahepatik biliyer tıkanmalarda da aminotransferazlarda belirgin yükselme görülebilir. Bu hastalarda kolik ağrı öyküsü ve ultrasonografi tanı koymayı kolaylaştırır.

**Tablo 1.** Transaminaz yüksekliğinin sık görülen nedenleri<sup>7</sup>

- Alkol
- İlaçlar: NSAİİ'ler, antibiyotikler, HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri, antiepileptikler, anti-tüberküloz ilaçlar, bitkiler
- Nonalkolik yağlı karaciğer
- Kronik Hepatit B ve C
- Otoimmün hastalıklar
- Hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği ve iskemik hepatit
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Çölyak hastalığı
- Endokrin hastalıklar
- Çizgili kas hastalıkları
- Glikojen depo hastalıkları

## ALP (Alkale Fosfat)

ALP başlıca karaciğer ve kemikte aktif olmakla birlikte ince barsak, böbrek, plasentadan da salgılanmaktadır.<sup>1,5,7,8</sup> Yüksekliği fizyolojik ve patolojik olabilir (Tablo 2). Fizyolojik yükselmeler; gebeliğin 3. trimesterinde plasental salınma, ergenlerde büyüme dönemindeki osteoblastik aktiviteye bağlıdır.<sup>1,7-9</sup> Karaciğer kökenli ALP safra kanal epitelinin yüzeyinde bulunur. Kolestatik durumlarda enzimin sentezi ve salınımı uyarıldığı için seruma fazla miktarda geçiş gözlenir.<sup>1,9</sup> Biriken safra tuzları da hücre yüzeyinden ALP'nin salınımını artırır.<sup>9</sup> Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık bir haftadır.<sup>10</sup> Bu özellikler ALP'nin safra kanalı tıkanıklıklarında neden geç yükseldiğini ve rezolüsyon sonrası yavaş düştüğünü açıklamaktadır.<sup>7,9</sup>

İzole ALP yüksekliği ile gelen hasta kaşıntı, akolik gaita gibi kolestatik belirtileri gösteriyor ise yükseklik karaciğer kökenlidir.<sup>1</sup> Asemptomatik olan hastalarda ise GGT seviyesi yüksekliği karaciğer patolojisini işaret eder.<sup>1,5</sup> 5'nükleotidaz yüksekliği de ALP yüksekliğinin ayırımında kaynak olarak karaciğeri gösterir.<sup>1,7</sup> ALP yüksekliğinde hepatobiliyer nedenler dört kategoriye ayrılabilir:

- Safra yollarını etkileyen kronik inflamasyon (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit v.b.)
- İnfiltratif süreç (neoplazi, tüberküloz, sarkoidoz v.b.)
- Kolestatik bozukluklar (ilaç hepatotoksitesi v.b.)
- Biliyer tıkanıklık (neoplazi, kolelitiazis v.b.)

Safra yollarını etkileyen kronik inflamasyon oluşturan hastalıklardan primer biliyer sirozda (PBS); özellikle kaşıntı ve otoimmün hastalıklı orta yaşlı kadın öyküsü yol göstericidir. PBS'da antimitokondriyal antikor ve total IgM seviyesi tayini önemlidir.<sup>11</sup> Primer sklerozan kolanjit ise %70 inflamatuvar barsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) ile birliktelik gösterir.<sup>12</sup> Primer sklerozan kolanjit tanısı için, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor ve kolonjiyografi tanımlayıcı testlerdir.<sup>9</sup> PBS ve primer sklerozan kolanjit hastalarında serum bilirubin seviyeleri prognozistik öneme sahiptir.<sup>13,14</sup>

İlaçlara bağlı karaciğer harabiyeti kolestatik tablo gösterebilir. Serum ALP yüksekliği farklı derecelerde olabildiği gibi hiperbilirubinemi de eşlik edebilir.<sup>15</sup> Sık kullanılan ilaçlardan olan antihipertansifler (ACE inhibi-

Tablo 2. ALP yüksekliğinin sık görülen nedenleri<sup>7</sup>

Fizyolojik
• Gebeliğin 3. trimesteri
• Ergenler
• Selim, ailesel (barsak kaynaklı ALP yüksekliğine bağlı)
Patolojik
• Safra yolu obstrüksiyonu
• Primer biliyer siroz
• Primer sklerozan kolanjit
• İlaça bağlı kolestatik (örn. anabolik steroidler)
• Erişkin safra duktopenisi
• Metastatik karaciğer hastalığı
• Kemik hastalığı

törleri v.b.) ve hormonlar (östrojen v.b.) kolestaza neden olabilen ilaçlara örnektir. Bu hastalarda karaciğer ultrasonografisinde sıklıkla değişiklik gözlenmez.<sup>9</sup>

Ortak safra kanalı tıkanıklığına bağlı ALP değişikliği aminotransferaz seviyelerindeki pik ile birlikte olabilir. Akut durumlarda tipik tıkanma belirtileri ve konjuge hiperbilirubinemi yüksekliği gözlenebilir. Bazı kolekokolitiazis vakalarında fluktuasyon gösteren ALP seviyelerine normal serum bilirubin seviyeleri eşlik edebilir. Bu hastalarda karaciğer ultrasonografisi genişlemiş safra kanallarını gösterebilir, ERCP ise tıkanıklığı açmada kullanılabilir.<sup>9</sup>

Anormal ALP seviyeleri metastatik karaciğer kanseri, lenfoma veya sarkoidoz gibi infiltratif hastalıkların göstergesi olabilir. Bu durumların bazısında ALP seviyeleri belirgin yükselmiştir ve karaciğer tutulumunun tek bulgusu olabilir. Hastanın öyküsünün herhangi bir hastalığı düşündürmediği bu vakalarda karaciğer ultrasonografisi son derece önemlidir. Ancak bazı hastalarda kesin tanı için karaciğer biyopsisine gerek duyulabilir.<sup>16,17</sup> Hatırlanması gereken diğer bir nokta, karaciğer ve kemik tutulumu olmaksızın ALP seviyesinin yükselebileceğidir. "Reagan izoenzimi" adı verilen bu izoenzim değişik kanser türlerinde (örn. akciğer) saptanabilir.<sup>18</sup>

## GGT (Gama Glutamil Transferaz)

GGT, hepatosit ve safra epitel hücrelerinden, renal proksimal tubuluslardan, pankreas ve ince barsaklardan sa-

lınan bir enzimdir.<sup>8,9</sup> Karaciğerden kaynaklanan hastalıklarda GGT, ALT ile birlikte artar. GGT biliyer sistem hastalıklarının en duyarlı belirteci olmasına rağmen çok spesifik değildir.<sup>5</sup> Vücut kitle indeksi 30'dan büyük olanlarda normalden %50 kadar daha yüksektir, sigara kullanımı GGT düzeylerini %10 kadar artırabilir.<sup>8</sup> Yükselmiş seviyeleri pankreas hastalığı, miyokard infarktüsü, böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), diyabet, alkolizm göstergesi olabilir (Tablo 3).<sup>7,9</sup>

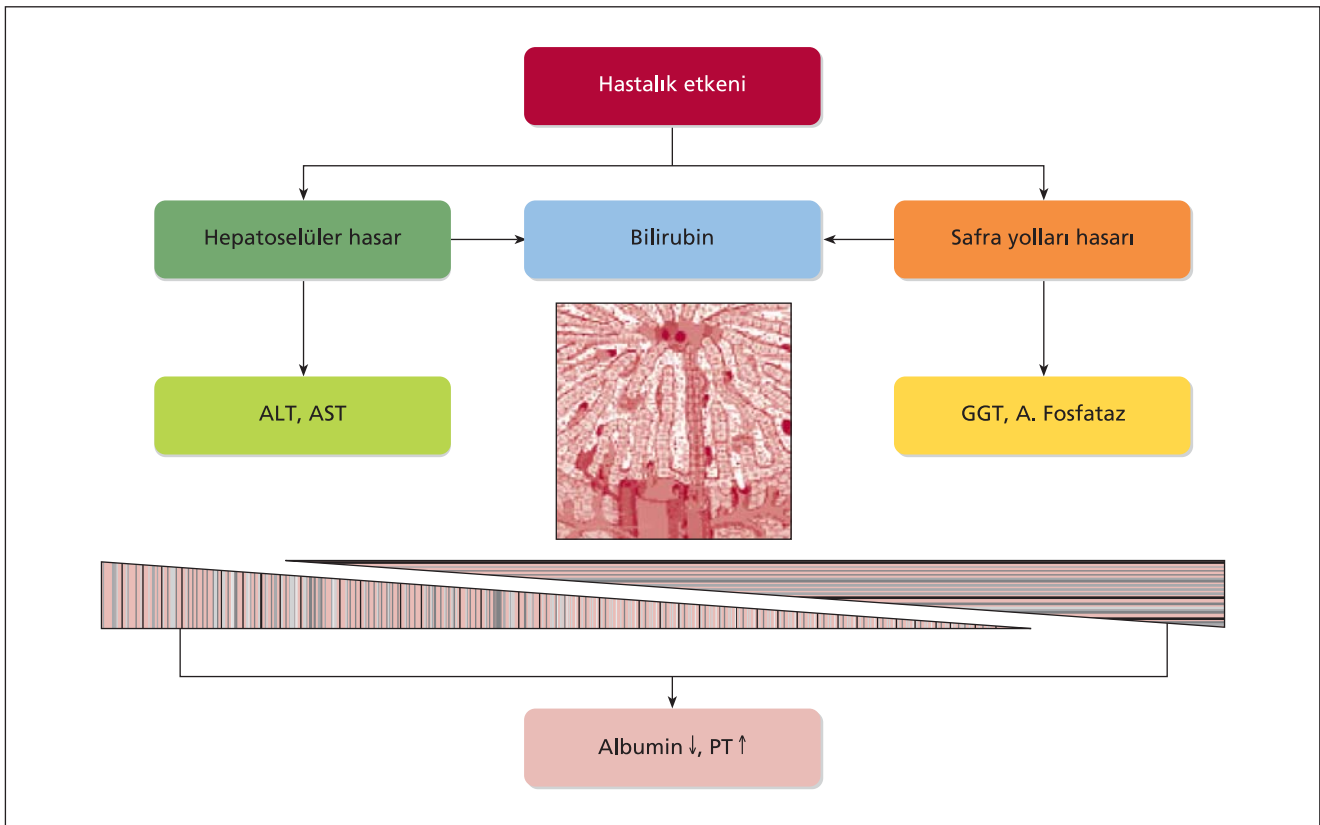
GGT yüksekliği izole bir bulgu ise veya GGT yüksekliği normalin üst sınırının 2 katını aşmasına rağmen transaminazlar normal sınırlar içerisinde veya minimal yüksekse akla ön planda safra yolları hastalıkları gelmelidir. Bu hastalarda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, safra yolu hastalığının düzeyini göstermekte yararlıdır.<sup>3</sup>

Transaminazların yüksekliğine (AST/ALT >2) eşlik eden GGT artışı alkolik karaciğer hastalığını düşündürür.<sup>7</sup> Bu hastalarda GGT seviyeleri belirgin yüksek (>10 kat) iken ALP seviyeleri normal veya çok hafif değişmiştir (GGT/

**Tablo 3. GGT yüksekliğinin nedenleri<sup>7</sup>**

- Hepatobiliyer hastalık (sıklıkla diğer karaciğer enzim anormallikleri ile birlikte)
- Panreas hastalığı
- Alkolizm
- KOAH
- Böbrek yetmezliği
- Diyabet
- Miyokard infarktüsü
- İlaçlar (örn. karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar)

ALP > 2.5).<sup>9</sup> Alkolik olmayan karaciğer hastalığı olanların %50'den fazlasında GGT seviyeleri 2–3 kat artmıştır. Kronik hepatit C enfeksiyonu bulunanların %30 kadarında ise üst sınırın yukarısında saptanmıştır.<sup>19,20</sup> Karbamazepin, simetidin, furosemid, heparin, isotretinoin, methotreksat, oral kontraseptifler, fenitoin, fenobarbital, valproik asit gibi ilaçları kullananlarda bazen normalden 2–5 kat daha yüksek bulunabilir.<sup>7,8</sup>



**Şekil 1.** Karaciğer hastalığında laboratuvar bulguları.<sup>8</sup>



## Albümin

Albümin sentezi karaciğerin önemli fonksiyonlarından biridir. Günlük ortalama 10 g salgılanır. Progresif karaciğer hastalığındaki albümin seviyesi düşüklüğü azalmış sentezin göstergesidir. Albümin seviyeleri; beslenme durumu, katabolizma, hormonal faktörler, üriner ve gastrointestinal kayıplara bağlıdır.<sup>7</sup> Albümin düzeyindeki azalma kronik karaciğer hastalıklarının iyi bilinen bir bulgusudur. Karaciğer sirozunda buna globulin düzeyindeki artışın da eşlik ettiği dikkati çeker.<sup>8</sup>

## Bilirubin

Bilirubin hemoglobinin retiküloendotelial sistemde (RES) yıkılması ile oluşur. Oluşan ürün indirekt (non-konjuge) bilirubindir ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde üridin difosfat-glukuronil transferaz (UDP-glukuronil transferaz) enzimi aracılığıyla suda çözümlenir olan direkt (konjuge) bilirubin haline dönüştürülür ve safra kanalına atılır.

Bilirubin yüksekliklerini iki ana başlıkta incelemek gerekir. İndirekt (non-konjuge) hiperbilirubinemi ve direkt (konjuge) hiperbilirubinemi.

### İndirekt (Nonkonjuge) Hiperbilirubinemi

Total bilirubinün %85'inden fazlası indirekt bilirubinün oluşturduğu durumlardır. İndirekt bilirubin artışı temel olarak iki mekanizmayla gerçekleşir; bilirubin üretiminde artış ve bilirubin metabolizma bozuklukları.<sup>7,9</sup>

Yetişkinlerde indirekt hiperbilirubineminin en sık sebepleri hemoliz ve Gilbert Sendromu'dur.<sup>7,9</sup> Hemoglobin düzeyleri, retikülosit sayımı ve haptoglobin seviyeleri ölçülerek hemoliz dışlanabilir. Gilbert Sendromu toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen ve UDP-glukuronil transferaz enzimidaki farklı genetik defektlere bağlı oluşan bir hastalıktır.<sup>7,9</sup> Bu kişilerde serum bilirubin düzeyleri nadiren %6 mg'ı geçer ve diğer karaciğer fonksiyonlarında ve ultrasonografide anlamlı bir patoloji saptanamaz.<sup>9</sup> Uzun süren açlık durumlarında bilirubin düzeyleri artabilir. Hastalığın spesifik bir tedaviye gereksinimi yoktur.

İndirekt hiperbilirubinemi yapan daha seyrek nedenler arasında Crigler-Najjar Sendromu (Tip 1 ve Tip 2), doku içi büyük hematomlar ve inefektif eritropoez (Fan-

koni anemisi, Blackfan Diamond Sendromu ve Miyelodisplastik Sendrom) sayılabilir.

### Direkt (Konjuge) Hiperbilirubinemi

Total bilirubin düzeyinin %50'sinden fazlasının direkt bilirubin tarafından oluşturulduğu durumlardır. Temel mekanizma hepatik ekskresyondaki kalıtsal ya da kazanılmış bozukluktur.<sup>7</sup> Ancak direkt bilirubin seviyesinin artması için ekskresyon kapasitesinin en az yarısını kaybetmesi gereklidir.

Direkt bilirubin yüksekliğine eşlik eden anlamlı aminotransferaz yüksekliklerinde akut viral hepatitler veya toksik/iskemik karaciğer hasarı akla gelmelidir. Otoimmün hepatitlerde de benzer tablonun görülebileceği unutulmamalıdır. Direkt hiperbilirubinemi ile birlikte artmış alkalin fosfataz seviyeleri ise kolestatik bir tabloyu örneğin kolestatik ilaç reaksiyonlarını düşündürmektedir. Bazen, aynı biyokimyasal tablo, daha önce tanı konulmamış otoimmün kolestatik hastalıkların (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit) geç dönem bulgusu olabilir.<sup>9</sup>

Biliyer obstrüksiyon değişik düzeylerde direkt hiperbilirubinemiye neden olabilir. Değişimin ciddiyeti obstrüksiyonun süresine, derecesine ve karaciğerin fonksiyonel rezervine bağlıdır. Biliyer obstrüksiyon ani başlangıçlı ve tipik bulgularla (sağ üst kadranda ağrısı, bulantı) seyredebileceği gibi, sessiz bir seyir de gösterebilir. Tanı koymak ve tıkanıklığı belirlemek için karaciğer ultrasonografisi gereklidir.<sup>9</sup>

Otozomal resesif olarak tanımlanan Dubin Johnson ve Rotor Sendromları da nadiren görülen ve direkt hiperbilirubinemi ile seyreden selim seyirli hastalıklardır.

### Protrombin Zamanı

Koagülasyon faktörlerinin sentezi (faktör 8 hariç) karaciğerin önemli fonksiyonlarından birisidir. Protrombin zamanı; protrombinin, Faktör 2, 5, 7, 10'a gereksinim duyarak trombine çevrilme oranını ölçer. Bu nedenle karaciğerin sentez kapasitesini yansıtır. Belirtilen faktörlerin gama karboksilasyonu için ise K vitaminine ihtiyaç vardır. Protrombin zamanı K vitamini eksikliğinde, varfarin tedavisinde, karaciğer hastalığı ve tüketim koagülopatisinde uzayabilir.

Uzamış protrombin zamanının, hepatoselüler hastalığa mı, yoksa yağ malabsorpsiyonu ile giden kronik kolestaza mı bağlı olduğunu anlamak önemlidir. Bu iki durumu ayırmanın pratik yolu hastaya K vitamini verilmesidir. Vitamin K uygulaması, patoloji yağ malabsorpsiyonuna bağlı ise protrombin zamanını azaltırken, intrinsik karaciğer hastalığına bağlı patolojilerde bir değişiklik yapmayacaktır.<sup>7</sup>

## Kaynaklar

1. Akarca US. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine tanısal yaklaşım. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya 2007; 147-9.
2. Ioanou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999- 2002. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 76-82.
3. Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ. Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Klinik Yaklaşım. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım'da. Ed. Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer MM, Göksoy E. İstanbul, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 38, 2004; 9-13.
4. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1105-10.
5. Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 195-204.
6. Donnan PT, McLernon D, Dillon JF ve ark. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009; 13: iii-iv, ix-xi, 1-134.
7. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79: 307-12.
8. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II'de. Ed. Dobrucalı A, Tetikkurt C. İstanbul, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 58, 2007; 69-78.
9. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
10. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46: 2027-49.
11. Heathcote J. Update on primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 43-8.
12. Ponsioen CI, Tytgat GN. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 515-23.
13. Bonnand AM, Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon RE. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 39-43.
14. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH ve ark. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 688-94.
15. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 287-304.
16. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
17. 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.
18. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7. baskı. Philadelphia, WB Saunders, 2002; 1227-39, 1310-11.
19. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62.
20. Giannini E, Botta F, Fasoli A ve ark. Increased levels of gamma GT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 524-9.

Geliş tarihi: 10.04.2010

Kabul tarihi: 08.07.2010

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Uzm. Dr. Ümit Aydoğan

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Etilik 06018 Ankara

Tel: (0312) 304 31 43

e-posta: uaydogan06@gmail.com