

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım

Approach to Liver Function Test Abnormalities

ÖZET

Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu klinikte çok sık karşılaşılan bir durum olup erken tanı ve tedavi edilmez ise ciddi morbidite ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir. Hastaya yaklaşımda önemli noktalar karaciğer fonksiyon testi bozukluğunun süresi, karaciğer enzimlerinin normalden kaç kat daha yüksek olduğu, yüksekliğin devamlı olup olmadığı, eşlik eden diğer biyokimyasal test bozuklukları, ilaç ve alkol kullanım öyküsü, sarılık öyküsü olup, her hasta kendi yaş grubunda ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Aminotransferaz, alkalen fosfataz, karaciğer testi bozukluğu, sarılık, gama glutamil transpeptidaz

ABSTRACT

Liver function test abnormality is a common clinical situation, in case of delay in early diagnosis and treatment it can end up with severe morbidity and even mortality. The important points in approach to the patient with liver function abnormality are; the duration of liver function abnormality, the degree of liver function test elevation, the reversibility, the other accompanying biochemical test abnormalities, alcohol and drug use history, history of previous jaundice and all the patients should be evaluated according to their age groups separately.

Keywords: Aminotransferases, alkaline phosphatase, liver function abnormality, gama glutamyl transpeptidase, jaundice

Doç. Dr. Nurten Savaş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Oymacı sok. No:7 Altunizade / İstanbul

e-mail: nakyurek2000@yahoo.com

Tel : 0 216 5541500

Fax : 0 216 474 95 96

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

Karaciğer fonksiyon testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), 5' nükleotidaz, bilirubin, albümin, total protein ve protrombin zamanı (PTZ) akla gelir. Bunlardan ALT, AST, ALP, GGT karaciğerle ilgili enzimlerdir. Diğerleri karaciğer fonksiyonunu belirlemeye yarar.

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapıardan oluşmuş vücudun en büyük ve en önemli metabolik organıdır. Bu organın ana yapısını oluşturan parankimal hücreler (hepatosit) karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenlemenin yanı sıra albümin, pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin ve enzimlerin sentezlerini gerçekleştirir. Bunun dışında bilindiği üzere safra üretimi, regülasyonu ve sekresyonu ile ilaçların ve kimyasal maddelerin detoksifikasyonu hepatositlerde yapılır. Bu testlerden ALT ve AST hepatosellüler hasarı gösterirken, GGT ve ALP kolestazi gösterir. Bilirubin hem karaciğer hasarında hem de kolestazda yükselir, total protein, albümin, PTZ karaciğer sentez kapasitesini gösterir. Ancak çoğu karaciğer hastalıklarında bu testlerin bozukluğu birlikte görülür, sadece bu enzimlerin bozukluk dereceleri hastalıklar arasında birbirinden farklılık gösterir.

Aminotransferazlar

ALT ve AST birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. Serumda her iki aminotransferaz da normalde

Tablo 1. >15 x aminotransferaz enzim yüksekliği yapan sebepler

| Sıklıkla | Nadiren |
|---|----------------------------------|
| Toksik hepatit (Asetaminofen idyosinkrazik ilaç reaksiyonları, mantar intoksikasyonu) | Wilson hastalığı |
| Akut viral hepatitler | Budd-Chiarisendromu |
| İskemik hepatopati | Veno-okluzif hastalıklar |
| Otoimmün hepatit | HELLP sendromu |
| Alkolik hepatit | Karaciğerin malign infiltrasyonu |
| | Sepsis |
| | Kas hastalıkları |

düşük konsantrasyonda bulunur (30-40IU/ml). Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir. ALT öncelikle karaciğer ve böbrekte bulunup kalp ve iskelet kasında az miktarda mevcuttur. AST ise kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. Karaciğerdeki ALT seviyesi serumdan 3000 kat, AST seviyesi ise se-

rumdan 7000 kat daha fazla bulunur. ALT nin yarı ömrü: 47±10 saat iken AST'nin yarı ömrü: 17 ±5 saattir.¹Aminotransferaz enzimlerinin gün içinde değerleri değişebilmektedir. ALT abdominal yağlanma ile korreledir.²Cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre ALT değerleri değişebilmektedir.^{3,4} Son dönemlerde toplum bazlı yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerinin yeni "cut-off" değerleri kadınlarda ALT için 22, Erkeklerde ALT için 29 bulunmuştur, ancak bu düşük değerler referans alınmaya başlandığında karaciğer fonksiyon testi yüksekliği saptanan hastalarda ya çok minimal karaciğer hasarı veya sebebi bilinmeyen karaciğer fonksiyon testi yüksekliği saptanır ki bu da bu düşük referansların alınmasının ne oranda doğru olduğu sorusunu gündeme getirir.⁵ Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği nedeni ile başvuran hastalarda önemli noktalardan biri AST'nin mi yoksa ALT'nin mi daha yüksek olduğudur. Örneğin ALT karaciğere spesifik olmasına rağmen alkolik hepatitte ve sirozda AST/ALT>1'dir. İkinci önemli nokta aminotransferaz artışının hastalığın ağırlığı veya aktivitesi ile doğrudan ilişkili olmadığıdır. Örneğin akut karaciğer yetmezliğinde erken dönemde karaciğer fonksiyon testi 20-30 kat yüksek iken hastalığın ilerleyen evrelerinde ALT ve AST normal değerlerin altına kimi zaman sifra yaklaşırken, bilirubinde ve karaciğerin sentez kapasitesini gösteren PTZ değerlerinde artma görülür ki bu artık sağlıklı hepatosit kalmadığına işaret edip prognozun kötü olduğunu gösterir. Kimi zaman da aminotransferaz düzeyleri başka faktörlerden etkilenebilir ve yükselmez. Örneğin hemodiyaliz hastalarında ALT, AST düzeyleri kronik hepatitte dahi yükselmeyebilir.

Aminotransferaz enzim yüksekliği birçok sebebe bağlı olabilir. Bunlar: Spesifik karaciğer hastalığı, karaciğeri etkileyen sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve karaciğer dışı dokulardan kaynaklanabilir (Tablo 1)⁶.

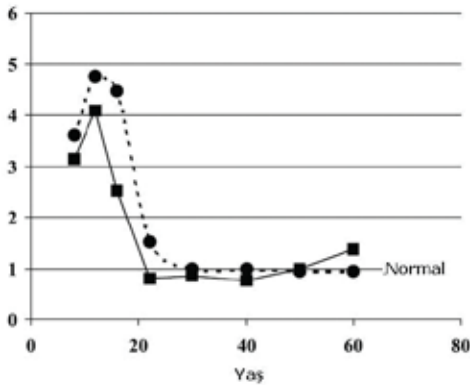
Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği sebeplerini araştırırken bir diğer dikkat edilmesi gereken durum da AST/ALT oranıdır. Genel olarak bakıldığında AST/ALT >2 yapan hastalıklar; alkolik karaciğer hastalığı (özellikle GGT yüksekliği de eşlik ediyorsa), non-alkolik steatohepatit (NASH), Hepatit C Virüsü'ne (HCV) bağlı siroz ve Wilson hastalığı iken, AST/ALT>1 ise viral hepatite sekonder sirozda görülür. Bunun dışında alkolik karaciğer hastalığında AST<8x (kat), ALT<5x iken, NASH'de AST, ALT yüksekliği <4x, akut viral hepatitte ALT, AST>25x, iskemik hepatopatiye AST, ALT>50x (LDH

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

da belirgin düzeyde yükselir).⁷⁻¹⁰ Kronik HCV hepatitinde ALT, AST normal olabildiği gibi 2 kat yükseklikten daha fazla da yükselebilir, kronik Hepatit B Virüsü (HBV) hepatitinde ALT, AST düzeyleri normal olabileceği gibi 2 kat yükseklikten daha fazla da yükselebilir.

Alkalen Fosfataz Enzimi

ALP enzimi karaciğer, kemik, plasenta, böbrek ve ileal mukozada yüksek miktarda bulunan bir enzimdir. Yarı ömrü 3 gündür. Klinikte karşılaşılan ALP yüksekliği sıklıkla karaciğer veya kemik kaynaklı yüksekliklerdir.¹¹ALP'nin yüksek olduğu durumlar; Gebeliğin 3. trimesterinde, 0 ve B kan grubuna ait bireylerde yağlı yemek sonrası, çocuklarda ve 40-65 yaş arası bireylerde, ailesel olarak ve Diabetes Mellitus (DM) öyküsü olanlarda ALP yüksek saptanabilir. Şekil 1'de ALP'nin yaşa göre



Şekil 1. ALP'nin yaşa göre dağılımı

dağılımı izlenmektedir.

ALP yüksekliği görülen karaciğer hastalıkları:

- Kolestatik karaciğer hastalığı
İntrahepatik ve extrahepatik kolestaz
- Hepatosellüler karaciğer hastalığı
viral hepatitler
karaciğerin infiltratif hastalıkları
kongestif hepatopati

Karaciğer dışı hastalıklara bağlı ALP yüksekliği

- Osteomalazi
- Hiperparatiroidi
- Hipertirodizim
- Paget hastalığı
- Osteojenik sarkom

- Kemik metastazları^{12,13}

Gama-Glutamil Transpeptidaz Enzimi

GGT enzimi hepatosit ve biliyer epitelyal hücrelerinde, renal proksimal tübülüslerde, seminal veziküller, pankreas, dalak, kalp ve beyin hücresinde yer alır. Yenidoğanda serum GGT aktivitesi erişkinlere göre 6-7 kat daha fazla olup, 5-7 ay içinde erişkin düzeylerine düşer.¹⁴ Serum GGT aktivitesi çok büyük ölçüde karaciğer GGT aktivitesini yansıtır. Yarı ömrü 28 gündür. ALP'den biraz daha sensitif kolestaz göstergesidir. Gebelikte ve plasental kökenli nedenlerle artış göstermez. GGT'nin yükseldiği durumlar:¹⁵

- Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 (GGT %50 daha yüksektir)
- Kolestatik karaciğer hastalıkları
- Hepatosellüler karaciğer hastalıkları
- Hepatosteatozis
- İlaç kullanımı sonrası
- Kronik alkol kullanımı
- Sigara kullanımı (GGT'yi %10 arttırabilir)

5'Nukleotidaz

5'nukleotidaz enzimi karaciğer, ince barsaklar, kalp, beyin, kan damarları, pankreasta bulunur ancak kana sadece hepatobiliyer dokudan salınır. 5'nukleotidaz enziminin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen nukleotidlerin hidrolizini katalizler.

Bilirubinler

Gerek hepatosellüler hasara gerekse kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı görülür. Ancak bazı durumlarda karaciğer hastalığının diğer bulguları olmaksızın hiperbilirubinemi saptanması mümkündür. Burada önemli olan hangi tür bilirubin yükselmiş olduğudur.

Hepatik Sentez Fonksiyonları

Hepatik sentez fonksiyonları serum albümin, protein ve PTZ'dir. Albümin karaciğerden sentezlenen bir protein olup yarı ömrü 21 gündür. Albümin düzeyindeki azalma kronik karaciğer hastalıklarının iyi bilinen bir bulgusudur. Ancak karaciğer hastalığı dışında, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler, yetersiz protein alımı, katabolik durumlar, steroid kullanımı durumunda da albümin düşer.

PTZ, karaciğerden sentezlenen faktör II, VII, IX, X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezine bağımlıdır. PTZ bahsedilen fak-

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

törlerin sentezinde azalma olduğunda, K vitamini eksikliğinde, safra yollarındaki tıkanıklık ve intrahepatik kolestatik sonucu safra akışının olmamasıyla ve K vitaminini emilememesi ile uzar. K vitamininin subkutan veya intravenöz olarak 10mg verilmesiyle PTZ'nin normale dönmesi sentez kusurundan çok emilim kusurunun olduğunu düşündürür. Bu faktörlerin yarı ömrünün kısa olması nedeni ile akut karaciğer yetmezliğinin takibinde oldukça yararlıdır.

Hikaye

Karaciğer enzim yüksekliği ile başvuran hastalarda viral hepatit için risk faktörleri sorgulanmalıdır. Bunlar kan transfüzyon öyküsü, ameliyat veya diş tedavisi öyküsü, şüpheli cinsel ilişki, homoseksüel ilişki, intravenöz ilaç kullanım öyküsü, hijyenik olmayan ortamlarda saç sakal traşı, manikür pedikür sorgulanmalıdır. Ayrıca Hepatit E'nin endemik olduğu Asya, Afrika, Ortadoğu ve orta Amerika'ya seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Hastalara günlük alkol kullanımı da sorgulanmalıdır (belirgin alkol kullanımı erkeklerde >210 gr / haftada, kadınlarda >140 gr/haftada en aşağı 2 yıl süre ile tanımlanmıştır.¹⁶360cc bira, 150

Tablo 3. Akut hepatosellüler hasar yapan ilaçlar

| | | |
|--------------|--------------------|---------------|
| Asetaminofen | Karbon tetraklorür | Penisilin |
| Amiadoron | Statinler | Tetrasiklin |
| Allopurinol | Lizinopril | INH |
| Akarboz | *NSAID | Valproik asit |
| Aspirin | Metil dopa | Valasiklovir |
| Halothan | Fenitoin | Trazodon |
| Ethanol | Lasartan | Ripampisin |
| Eritromisin | Klorpromazin | Methotrexate |

*NSAID: Nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar

Tablo 4. Akut kolestatik hasar yapan ilaçlar

| | | |
|----------------------|--------------|----------------------------|
| Allopurinol | Flupamid | Rosiglitazone |
| Amitriptilin | Estrojen | Fenotiazin |
| Azotioptürin | Flupamid | Rifampisin |
| Amiadoron | Kaptopril | Sülfonilüre |
| Amoksilin-klavulonat | Karbamazepin | Sulindak |
| Anaboliksteroidler | Klopidogrel | Naproxen |
| Diklofenak | Klorpromazin | TMX-Sulfomethaxasol |
| Eritromisin | Naproxen | Trisiklik antidepressanlar |

cc şaraptaki alkol oranı: 14gr olarak hesaplanmalıdır. Bilindiği üzere birçok ilacın karaciğer testi yüksekliği yapma riski olup hastaların devamlı veya son dönemlerde kullanmaya başladıkları ilaçlar sorgulanmalıdır (Tablo 3, 4). Bunun dışında bitkisel veya diyet amaçlı ilaç kullanımı, karaciğer hastalığı ile ilgili diğer bulgular, sağ kalp yetmezliği, DM, obezite, gebelik öyküsü (gebeliğe bağlı safra taşları oluşumu gözardı edilmemelidir), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) öyküsü, (İBH olan hastalarda primer sklerozan kolanjit görülme riski vardır), amfizem, (alfal antitripsin eksikliği açısından düşünülmelidir), Çöliak hastalığı öyküsü, tiroid hastalığı öyküsü, meslek hastalığı (mantar toplayıcıları, vinilkloride maruz kalma) sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene

Anormal karaciğer enzim düzeyleri bulunan bir hastada fizik muayene bulguları ayırt edici değer taşımaktadır. Ateş varlığı hepatitin enfeksiyöz bir nedenini düşündürür. Sarılık serum bilirubini 2.5-3mg/dl'yi geçtiğinde görülür. Temporal ve proksimal kas zayıflığı, "spider nevi", palmar eritem, jinekomasti, "caput medusa", asit, hepatik ensefalopati, Dupuytren kontraktürü, parotis bezi büyümesi, testiküler atrofi kronik karaciğer hastalığı bulgularıdır. Virchow nodülü, periumbilikal nodül (Sister Mary Joseph nodülü) varlığı gastrointestinal tümörü (mide kanseri, pankreas kanseri gibi) tutulumunu gösteren bulgulardır. Juguler ven dolgunluğu, plevral effüzyon, pretibial ödem kalp yetmezliğinde saptanır. Nörolojik bulgular, Kayser-Fleischer halkası Wilson hastalığını akla getirmelidir. Hiperpigmentasyon hemakromatozis ve primer biliyer sirozla birlikte görülür. Xantom ve Xantelazma kolestatik açığa çıkar. Splenomegali portal hipertansiyon ve infiltratif hastalıklarda görülür. Batında hassasiyet karın içi inflamatuvar bir hastalığı (kolesistit, pankreatit gibi) düşündürür.

Laboratuvar

Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu olan hastalarda dikkat edilmesi gereken, hasarın hepatosellüler mi kolestatik mi olduğunun ayırt edilmesidir. Hepatosellüler hasar sıklıkla virüslere, otoimmün hepatite, çeşitli ilaçlara ve toksinlere bağlı olarak gelişir. Kolestatik hasar ise intrahepatik safra kanalı hasarı (primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz), ekstrahepatik safra kanalı hasarı (safra taşı, cerrahi sonrası gelişen striktür) veya kanaliküler transportta yetersizlik (örn: ilaçlara bağlı) olarak karşımıza çıkar. Bazı olgularda her iki mekanizmaya bağlı gelişir.

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

Tablo 5. <15 x aminotrasferaz yüksekliği olan hastalarda ayırıcı tanı

| <i>AST/ALT<1</i> | <i>AST/ALT>1</i> | <i>AST↑, ALT↑</i> |
|--|---|---|
| İlaçlara bağlı karaciğer hasarı | Alkole bağlı hepatit | Kas hasarı (miyopati, yoğun egzersiz sonrası) |
| Kronik viral hepatitler (HCV, HBV) | Viral nedenlere veya NASH'e bağlı siroz | Adrenal yetersizlik |
| Meslek hastalığı veya toksinlere bağlı | Wilson hastalığı | Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği |
| Otoimmün hepatitler | | Anorexia Nervosa |
| NASH | | Tiroid hastalıkları |
| Genetik hastalıklar (Wilson hastalığı, hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği) | | Çöliak hastalığı |
| Konjestif hepatopati | | Makro ASTemi |
| Karaciğerin malign infiltrasyonu | | |

Hepatosellüler hasar:

Hepatosellüler hasarda ALT, AST değerleri (özellikle ALT), ALP'dan çok daha fazla artmıştır (ALT>>>>ALP). Genellikle AST, ALT>10x artmış iken, ALP>2x artmıştır. Bilirubinler genellikle yüksek saptanırken karaciğer sentez testleri normal veya anormal olabilir.

Kolestatik hasar:

Kolestatik hasarı en iyi ALP düzeyi gösterir. Kolestatik hasarda ALP'deki artış AST ve ALT'deki artıştan çok daha fazla olur (ALP>>>>AST). Bilirubinler genellikle yüksek saptanırken karaciğer sentez testleri normal veya anormal olabilir.

Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, aminotrasferaz enzimlerinin >10x olduğu, PTZ'nin uzadığı, hepatik ensefalopatinin tabloya eşlik ettiği akut karaciğer hasarıdır. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar mutlaka karaciğer transplantasyon merkezlerinde takip edilmelidir.

Hastaya Yaklaşım

Belirgin karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda iyi bir hikaye alınmalı, fizik muayene yapıldıktan sonra hastalara alışkanlıkları alkol ve hepatotoksik ilaç kullanma öyküsü ile herbal (bitkisel) ajanlar sorgulanmalıdır. Aminotrasferaz enzim düzeyleri >15x yüksek olan hastalarda serum asetaminofen düzeyleri, toksikolojik tarama, mantar öyküsünün özellikle araştırılması, akut viral hepatit serolojisi (anti-HAVIgM, anti-HbcIgM, anti-HEV, anti-HCV, anti-HSV IgM, anti-EBV IgM, anti-CMV IgM), gebelik testi, otoimmün hepatit belirteçleri [an-

Tablo2. <15x aminotrasferaz enzim yüksekliği yapan sebepler

| İlaç kullanımı | Konjestif hepatopati |
|------------------------------|----------------------------------|
| Kronik viral hepatitler | Duktopeniler |
| Alkolik karaciğer hastalığı | Karaciğerin malign infiltrasyonu |
| Hemakromatozis | Kas hastalıkları |
| NASH | Tiroid hastalıkları |
| Otoimmün hepatit | Çöliak hastalığı |
| Wilson hastalığı | AnoreksiyaNervoza |
| Alfa-1 antitripsin eksikliği | *MakroAST emi |

*MakroAST: Serumda Igkompleksine bağlı AST 6

tinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru (ASMA), anti karaciğer/böbrek mikrozomal antikoru (LKM)] bakılmalıdır. Radyolojik görüntüleme tetkiklerinde: üst batın USG, karaciğer doppler USG istenmelidir. Wilson hastalığı düşünülen olgularda seruloplasmin düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri, göz muayenesi, ürik asit düzeyi bakılmalıdır. Gebelerde idrar testi yapıp proteinüri araştırılması ve kas hastalıkları düşünülen hastalara serum kreatinin kinaz (CK), aldolaz düzeyleri bakılmalıdır. Mevcut testlerle tanı konulamayan uzun süreli yüksek transaminazlı hastalarda karaciğer biyopsisi önerilebilir.

Aminotrasferaz enzim düzeyleri 2-15 kat arası yüksek olan hastalarda öncelikle ilaç kullanım öyküsü, kronik viral hepatit B ve C, hemokromatozis ve NASH araştırılmalıdır. Bunun dışında **tablo 2'de** bahsedildiği üzere diğer hastalıklar araştırılmalıdır. Tanısı iyi bir hikaye ve laboratuvar araştırması sonrası halen belirlenemeyen hastalarda sıklıkla alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanması veya steatohepatit varlığı düşünülmelidir. Aminotrasferaz enzim düzeyleri <2x olan asemptomatik hastalarda eğer kronik viral, metabolik ve otoimmün belirteçler negatif ise hastalar her 3-6 ayda bir karaciğer testi kontrolüne alınır,

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

Tablo 6. Sarılık yapan kolestatik hastalıklar

| İntrahepatik sebepler |
|---|
| Viral hepatitler |
| Alkolik hepatitler |
| İlaç toksisitesi |
| Primer biliyer siroz |
| Primer sklerozan kolanjit |
| Vanishing bile ductsyndrome (sarkoidoz, karaciğer transplantasyon sonrası kronik rejeksiyon, ilaçlar) |
| Kalıtısal (benign rekürren kolestaz, progresif familial intrahepatik kolestaz, Gilbert sendromu, KriglerNajjar sendromu tip 1,2, Dubin Johnson sendromu, Rotor sendromu, Alagille sendromu) |
| Gebelik kolestazi |
| Total parenteral nutrisyon |
| Non-hepatobilyer sepsis |
| Benign post operatif kolestaz |
| Para-neoplastiksendromlar |
| Ekstrahepatik |
| Malign (kolanjiyosellüler karsinom, pankreas kanseri, safra kesesi kanseri, periampüller kanser) |
| Benign(koledokolithiazis, primer sklerozan kolanjit, kronik pankreatit, AIDS kolanjiopatisi) |

aminotransferaz enzim düzeyleri >2x sebat eden ve hiçbir sebep bulunamayan hastalara karaciğer biyopsisi önerilir.

ALP enzim yüksekliği ile başvuran hastalarda yukarıda bahsedildiği üzere iyi bir hikaye ve fizik muayene yapılmalı, alkol ve ilaç kullanma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. ALP'nin normalin kaç katı yükseldiğine bakılmalı (örn: kolestatik karaciğer hastalıklarında >4x yükselir), eşlik eden diğer enzim yüksekliklerine ALT, AST, ALP, GGT ve 5' nükleotidaz düzeylerine bakılmalıdır. Karaciğer dışı ALP yüksekliği sebeplerini dışlamak için hastada kronik böbrek yetmezliği öyküsü olup olmadığı, kemik ağrıları olup olmadığı sorgulanmalıdır. Karaciğer dışı sebepler ekarte edildikten sonra hastaya üst batın ultrasonografi (USG) çekilmeli ve USG'de safra yolları dilatasyonu olup olmadığına bakılmalıdır. Safra yolları dilatasyonu olan ancak USG ile sebebi anlaşılamayan hastalara magnetik-rezonans-kolanjiyo-pankreatografi (MRKP) çekilmeli veya endoskopik-retrograd-kolanjiyo-pankreatografi (ERCP) yapılmalıdır. USG'de safra yolları dilatasyonu olmayan hastalarda intrahepatik kolestaz sebeplerini bulmak üzere antimitokondriyal antikor (AMA, AMA-2) bakılmalı ve sebep bulunamaz ise gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Sebebi açıklanamayan persistan $\geq 2x$ aminotransferaz düzeyi olan hastalar ile persistan $>1.5x$ ALP düzeyi olan hastalar ile karaciğer biyopsisi düşünülen hastalar gastroenteroloğa veya hepatoloğa yönlendirilmelidir.¹⁷

İzole Ggt Yüksekliği

GGT yüksekliği pankreatik hastalıklar, miyokard infarktüsü, renal yetersizlik, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, DM, alkolizm, ilaç kullanımı (fenitoin, barbituratlar), hepatosteatozis, primerbiliyer skleroz gibi birçok hastalıkta görülebilir. GGT hepatobilyer hastalıkları saptamak için oldukça sensitif olmasına rağmen spesifitesi düşük olduğundan diğer karaciğer testleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

İzole Hiperbilirubin

Bilirubin eritrositlerin yıkılması sonrası ortaya çıkar. Konjuge ve unkonjuge olmak üzere 2 formda bulunur. Unkonjuge bilirubinemi hemolitik anemilerde, genetik konjugasyonun oluşmaması veya eksik oluşması sonrası oluşurken, konjuge bilirubinemi sıklıkla hepatosellüler ve kolestatik karaciğer hastalıkları sonrası görülür. Üçüncü bir bilirubin şekli de delta bilirubin olup albümine kovalent bağla bağlanmış bilirubindir. Albuminin yarılanma ömrü 21 gün olduğundan delta bilirubin düzeyleri hiperbilirubineminin uzun sürede gerilememesine yol açar. Bunun dışında izole hiperbilirubinemi Wilson hastalığında görülür. Wilson hastalığında Coombs (-) hemolitik anemi, ALP /T. Bil<2(IU/L)/ (mg/dl) olduğu gibi ALP normal veya düşük olabilir.

Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım Approach to Liver Function Test Abnormalities

Kaynaklar / References

1. Lott JA, Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). *Clinical enzymology: a case-oriented approach*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1986, 131-138.
2. Ruhl CE, Everhart JE. Trunk fat is associated with increased serum levels of alanine aminotransferase in the United States. *Gastroenterology* 2010;138:1346-56.
3. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
4. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismuth F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factor associated with serum alanine transferase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Hepatology* 1998;27:1213-9.
5. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012;55:447-54.
6. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG, et al. Macroenzymes as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc* 1987;62:681-7.
7. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol* 1992;87:831-6.
8. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:183-6.
9. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:392-406.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
11. Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon bozukluklarına yaklaşım. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007;58:69-78.
12. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posades R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-62.
13. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. *Clin Chim Acta* 1997;257:133-140.
14. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyl transferase: value of its measurement in pediatrics. *Ann Clin Biochem* 2002;39:22-5.
15. Price CP, Alberti KGMM. Biochemical Assessment of Liver Function. In "Liver and Biliary Disease-Pathophysiology, Diagnosis, Management". Wright R, Alberty KGMM, Karran S, Millward-Sadler GH (eds). London, W.B. Saunders. 1979; 381-416.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association for the Study of Liver Disease, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.
17. Friedman LS, Chopra S, Travis AC. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Upto date 2014.