T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ELİF DEĞİRMENCİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ.DR.BİLLUR CANBAKAN

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam sürecinde sürekli beni destekleyen, tecrübesi ve engin bilgisiyle bana ışık tutan, Sayın Doç. Dr. Billur CANBAKAN`a,

Acil Tıp Uzmanlığım da asistanlık sürem boyunca yanımda olan,eğitimime ve meslek tecrübeme sonsuz katkısı olan Sayın Prof. Dr. İbrahim İKİZCELİ`e,

Öğrenciliğimin 3.yılından itibaren bana destek olan, uzmanlık eğitimim konusunda beni teşvik eden, her daim yanımda olduğunu hissettiren ve çok değerli tecrübeleriyle başarılarıma yön veren, Sayın Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK`e,

4 yıllık asistanlık hayatımda yanımda olan tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi acil ekibine,

Tüm hayatım boyunca sevgisiyle beni büyüten, hep benimle olan canım annem Nezaket DEĞİRMENCİ`e

Sevgisi ve emeğiyle beni bugünlere getiren, her zorluğa karşı beni yüreklendiren canım babam Oktay DEĞİRMENCİ`e

Hayatım boyunca benim ufacığım olarak kalan, kendi başarılarıyla ve bana olan desteğiyle beni mutlu eden, hayat arkadaşım kardeşim Seda DEĞİRMENCİ`e

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR....İİ
İÇİNDEKİLER....İİİ
TABLOLAR LİSTESİ....İV
ŞEKİLLER LİSTESİ....V
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ....Vİ
ÖZET....Vİİ
ABSTRACT....Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ....1
2. GENEL BİLGİLER....3
3. GEREÇ VE YÖNTEM....22
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi....22
3.2. Araştırma Soruları....22
3.3. Evren-Örneklem....22
3.4. Veri Toplama Aracı....22
3.5. Verilerin Toplanması....22
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi....23
3.7. Araştırmanın Zorlukları ve Sınırlılıkları....23
4. BULGULAR....24
5. TARTIŞMA....33
KAYNAKLAR....39
EKLER....42

TABLOLAR LİSTESİ

4-1: Hastaların Ortalama Değerlerinin Dağılımı…….…….….....24

4-2: Hastaların Median Değerleri…….……...….24

4-3: Hastaların Kişisel Özelliklerine Yönelik Bulguların Dağılımı…….25

4-4: Hastaların Özgeçmiş Özelliklerine Bulguların Dağılımı…….…...…..25

4-5: Erkek ve Kadın Hastalardaki Ortalama Değerler……..……..….....27

4-6: Aminotransferaz Değerleri Normal ve Yüksek Gruplarda Cinsiyet Dağılımı,

Dibetes Mellitus Tanısı ve Alkol Kullanım Öyküsü……..…….…...….27

4-7: Aminotransferaz Değerleri Normal ve Yüksek Gruplardaki Ortalama

Değerler……...……..…..28

4-8: Multivariet Regresyon Analizinde Yaş Artışına Bağımlı Değişkenler…...….29

4-9: Gastrointestinal Sistem Öyküsü Bulunan Hasta Grubunda Etyoloji……..30

4-10: Aminotransferaz Yüksekliği Olan Hastalardaki Tanı Verileri…….....31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Karaciğer Enzimlerinin Serumda Yarı Ömürleri……..….……..5

Şekil 2-2: Çeşitli Enzimlerin Organ Dağılımı……..…….……5

Şekil 2-3: İzole Bilirubin Artışına Yol Açan Hastalıklar……..……..10

Grafik 4-1: Roc Grafik Analizi……...……26

Grafik 4-2: Roc Grafik Analizi…….…….….30

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

KC	Karaciğer
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
ALB	Albümin
PT	Protrombin zamani
LDH	Laktat Dehidrogenaz
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
NASH	Non Alkolik Steato Hepatit
UDPGT	Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz
WBC	Lökosit
CRP	C reaktif protein
HGB	Hemoglobin
HTC	Hemotokrit
CT	Bilgisayarli Tomografi
ERCP	Endoskopik Retrograde Kolojiopankreotigrafi

ÖZET

Değirmenci, E. (2013). Acil Servise Başvuran Hastalarda Karaciğer Fonksiyonlarının Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Araştırma, Acil servise başvuran acil olan hastaların karaciğer fonksiyonlarını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.
Araştırmanın örneklemi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı`na acil olarak başvuran 200 hastanın örnekleme alınmış ve veri toplanmıştır.
Araştırmada veri toplama aracı olarak acile başvuran acil hastaların rutin kan tetkiklerinin sonuçları kullanılmıştır. Veriler, sayı, yüzdelik ile analiz edilmiştir.
Araştırmada acil hastaların, karaciğer fonsiyon testlerinin 200 kişilik hasta üzerinde yapılan çalışmada ALT veya AST ölçümü normalin üst sınırından yüksek olan değerler aminortransferaz yüksekliği olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 200 hastanın 53'ünde (%26,5) aminotransferaz yüksekliği saptanmıştır. Aminotransferaz yükseklik oranı erkeklerde %30 oranında mevcutken, bu oran kadınlarda %22,2 olarak bulunmuştur. Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubunda erkeklerin yaş ortalaması 56,93±20,94 iken, kadınlarda yaş ortalamasının 48,25±20,76 olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubundaki erkek hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı %15,2 iken, enzim yüksekliği olan kadın hastalarda hipertansiyon saptanmamıştır. Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubunda sadece 1 hastada (%1,9) alkol tüketimi olduğu görülmüştür. Alkol tüketiminin ülkemizde az olması bu sonucu etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda 200 hastanın 41'inde diyabetusmelitus tanısı bulunmaktadır. Aminotransferaz yüksekliği olan 53 hastalık grupta ise 10 hastada (%18,9) diyabetusmelitus tanısı olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda Beden kitle indexi (BKİ), enzim yüksekliği bulunmayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur(sırasıyla; 26,52±6,79 ve 25,60±4,91). Bizim çalışmamızda 53 aminotransaminaz yüksekliği olan hastanın, 16'sında gastrointestinal sistem patolojisi saptandı. Geri kalan 37 hasta diğer sistem patolojilerine bağlı AST ve ALT yüksekliği tespit edildi.
Tüm hastalardaki ALT ve AST için ortalama değer sırasıyla 19(min-max. değer: 5-2830) ve 24(min-max. değer: 7-2799) iken risk faktörü taşımayan hastalardaki ortalama ALT 51,54±22,30 ve ortalama AST ise 51,14±25,69 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler günümüzde kullanılan değerleri yakın bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: beden kitle indeksi, diyabetes mellitus, alkol, hipertansiyon.

ABSTRACT

Değirmenci Elif Research on Liver Function in Patients Admitted Emergency Depertmant İstanbul University, Institute of Health Science, Emergency Departmant. İstanbul. 2013.

This research was conducted on a group of 200 patients admited to emergency service. ALT and AST values higher than reference values considered as elevetion of aminotransferases. On 53 of these 200 patients (26,5%) aminotransferase elevation was determined. Aminotransferase elevation was found on 30% and %22,2 percent of male and female patients respectively. Mean age of male patients was 56,93±20,94, whereas female patients's mean age was 48,25±20,76. The age difference between sexes were not found to be statistically significant. In male patient group 15,2% had arterial hypertension but in female group there weren't any patient with arterial hpertension. On aminotransferase elevation group only one patient had a positive history for chronic alcohol consumption (1,9%). Low alcohol consumption in Turkey is an important factor on this finding. Of 200 patients, 41 had previous diagnose for diabetes mellitus (18,9%). On this subgroup, altough statistically not significant, body mass index was found to be higher than non aminotransferase elevation group (26,52±6,79 and 25,60±4,91 respectively). Of these 53 patients with aminotransferase elevation, 16 of them were diagnosed with gastrointestinal system pathology. Rest of 53 patients (37) patients were diagnosed with other system patologies resulting in AST and ALT elevation.

Mean level for all patients ALT and AST were 19(min-max. Value:5-2830) and 24 (min-max. Value: 7-2799) respectively, wheresas on low risk group mean ALT was 51,54±22,30 and mean AST value was 51,14±25,69. These values are close to the todays reference values.

Key Words: body mass index, diabetes mellitus, alcohol, hypertension.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil serviste acil olarak başvuran hastalarda şikayetleri ve semptomları ile ilgili veya bunlar dışında rutin kan tetkikleri sırasında yüksek, normal ve düşük karaciğer fonksiyon testlerine rastlanılmaktadır. Bu testleri yorumlamak acil hastalar için oldukça önem taşımaktadır.

Karaciğer ile ilgili testler başlıca üç ana kategoriye ayrılmaktadır: Bunlar karaciğer hasarını, karaciğerin fonksiyonel durumunu ve karaciğer hastalığının etyolojisini saptamaya yönelik testlerdir(2, 3).

Karaciğer testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albumin ve total protein akla gelir. Bunlardan ALT, AST, ALP, GGT karaciğerle ilgili enzimlerdir. Diğerleri KC fonksiyonunu belirlemeye yarar(1).

Pratikte, aminotransferaz ya da transaminazlar adıyla kastedilen enzimler, amino asit metabolizmasında rol oynayan alanin aminotransferaz(ALT; eski adıyla SGPT: serum glutamik pirüvik transaminaz) ile aspartat aminotransferazdır(AST; eski adıyla SGOT: serum glutamik okzaloasetik transaminaz). ALT enziminin etkisi ile alaninin alfa amino grubu alfa-ketoglutarata aktarılarak glutamik asit ve pirüvik asit oluşmakta; AST ise aspartik asitin alfa amino grubunu alfa ketoglutarata aktararak glutamik asit ve okzalasetik asit meydana gelmektedir. Bu iki reaksiyon çift yönlü olup her iki enzim de kofaktör olarak piridoksal-5-fosfata (B6 vitamini) gereksinim göstermektedirler(3).

Hepatositlerde, AST'nin %80'i mitokondri ve %20'si sitozolde bulunurken, ALT sadece sitozolde bulunmaktadır. AST, miktarlarındaki azalma sırasına göre karaciğer, miyokard, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde mevcuttur. ALT ise en yüksek miktarlarda karaciğerde bulunmaktadır; bu nedenle karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir(3,5).

Birçok KC hastalığında aminotransferaz düzeyleri 300 IU/l'nin altındadır. Akut hepatitlerin başlangıç ve iyileşme dönemleri, hepatosteatoz, alkolik hepatit ve biliyer obstruksiyonlarda aminotransferaz düzeyleri yaklaşık olarak 10 katın (<300 IU/l) altındadır. 250-1000 IU/l arasındaki orta derecede aminotransferaz yüksekliklerinin tanısal spesifikliği daha azdır. Başta akut viral ve toksik hepatitler olmak üzere hemen tüm KC hastalıklarında bu değerler arasında enzim yüksekliği saptanabilir. Aminotransferaz yükselişi akut viral hepatitlerde erken dönemde tek laboratuvar

bulgusu olabilir. Bilirubin artışı genellikle aminotransferaz yükselmesinden 1 hafta sonra gözlenmektedir. ALT ve AST düzeylerinin 50-100 kat gibi aşırı derecede artması ilaclar, karbontetraklorur ve phalloidin gibi hepatotoksik maddelere maruz kalma, akut viral hepatit, iskemik hepatit ya da şok karaciğeri tablolarında ortaya cıkmaktadır. Bu gruptaki olguların ilaç kullanımı ve kimyasal maddelere maruz kalma açısından ısrarlı sorgulanması gerekmektedir. İskemik hepatik hasar, myokard infarktüsü, aritmiler, ağır kalp yetersizliği, sepsis, geniş yanıklar, ısı carpması gibi ciddi tablolara eşlik eder. Aminotransferazlar cok hızlı ve ani olarak aşırı derecede yükselir, genellikle bir hafta icinde normale döner. Birlikte LDH'nın yükselmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Aminotransferaz yüksekliği ilac ve kimyasal maddeye bağlı KC hasarlarında iskemik hepatit ve akut viral hepatitlere göre daha uzun sure yüksek olarak devam eder(1-4).

Bizim çalışmamızın amacı güncel litaratür bilgilerine dayanarak acil servisimize herhangi bir şikayetle başvuran hastalardaki karaciğer transaminazlarının (ALT ve AST) ortalama değerlerini tespit etmek. Enzim yüksekliği olan ve olmayan grupların demografik özelliklerini karşılaştırmak, mevcut etyolojik faktörler ile enzim yüksekliğine yol açacak ilave acil başvuru nedenlerinin tanılarını değerlendirmek.

2. GENEL BİLGİLER

Günümüzde semptomatik olguların yanı sıra semptomsuz sağlıklı bireylerin genel sağlık kontrollerinin sıklaşmasıyla, hekimler sıklıkla anormal karaciğer fonksiyon testlerini (KFT) yorumlamak zorunda kalmaktadırlar (1).

Karaciğer ile ilgili testler başlıca üç ana kategoriye ayrılmaktadır: Bunlar karaciğer hasarını, karaciğerin fonksiyonel durumunu ve karaciğer hastalığının etiyolojisini saptamaya yönelik testlerdir (2, 3).

Karaciğer (KC) testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albumin ve total protein akla gelir. Bunlardan ALT, AST, ALP, GGT karaciğerle ilgili enzimlerdir. Diğerleri KC fonksiyonunu belirlemeye yarar (1).

2.1. AMİNOTRANSFERAZLAR (TRANSAMİNAZLAR)

Klinik biyokimyada 1950 yıllarında kullanılmaya başlanmış ve enzim testleri bundan sonra büyük bir hızla gelişmiştir (4).

Pratikte, aminotransferaz ya da transaminazlar adıyla kastedilen enzimler, amino asit metabolizmasında rol oynayan alanin aminotransferaz (ALT; eski adıyla SGPT: serum glutamik pirüvik transaminaz) ile aspartat aminotransferazdır (AST; eski adıyla SGOT: serum glutamik okzaloasetik transaminaz). ALT enziminin etkisi ile alaninin alfa amino grubu alfa-ketoglutarata aktarılarak glutamik asit ve pirüvik asit oluşmakta; AST ise aspartik asitin alfa amino grubunu alfa ketoglutarata aktararak glutamik asit ve okzalasetik asit meydana gelmektedir. Bu iki reaksiyon çift yönlü olup her iki enzim de kofaktör olarak piridoksal-5-fosfata (B6 vitamini) gereksinim göstermektedirler (3).

ALT'nin serumda çalışılması tercih edilir. 37ºC'de pridoksal fosfat ile aktivasyonla enzim tayini yapılan metotlarda normal değer 0-55 U/L. Bu değer erkeklerde biraz daha yüksektir. Normal değer yeni doğanda yetişkin düzeyinin 2 katı kadardır. 3 ayda normale döner. AST için ise serum ve plazma kullanılır. Normal değerler 37º C de 5-34 U/L, 30º C de 8-22 U/L'dir. Yenidoğan bebeklerde yaklaşık 2 katı kadar artmış bulunur. 6 ayda normal düzeye ulaşır (4).

Serumda her iki aminotransferaz da normalde düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 IU/l). Bunun tam kaynağı bilinmese de, normal hücre "turnover"ına ve

rejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir. Aminotransferazlar organizmada plazma gibi dağılım göstererek interstisyel sıvılara geçer. Her ikiside KC sinüzoidal hücreleri ve diğer retiküloendotelyal hücrelerce katabolize edilir. Bu nedenle biliyer ve üriner yol ile AST ve ALT'nin atılımı söz konusu değildir (1).

Hepatositlerde, AST'nin %80'i mitokondri ve %20'si sitozolde bulunurken, ALT sadece sitozolde bulunmaktadır. AST, miktarlarındaki azalma sırasına göre karaciğer, miyokard, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde mevcuttur. ALT ise en yüksek miktarlarda karaciğerde bulunmaktadır; bu nedenle karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir (3,5). 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. AST ve ALT tayin edilerek De Ritis oranı AST/ALT hesaplanır. Ayıca tanı için bu oran önemlidir. Akut olaylarda ALT artışı AST artışını aşar. Olay kronikleşirse, AST artışı ALT artışını aşar. Sirozda ise AST, ALT'den daha fazla artar. Akut viral hepatitti De Ritis oranı < 0,7 dir (4).

ALT'nin yarı ömrü AST den daha uzun olduğu için serum düzeyinin yüksekliği uzun süre devam eder. Donör kanlarında non-A non-B hepatit enfeksiyonu tehlikesinin ALT düzeyleri ile paralel olduğu gösterildiği için ABD'de 1982'den beri donör kanlarında rutin ALT düzeyi tayin edilmektedir. ALT düzeyi tayini asemptomatik HBSag taşıyıcıları içinde çok faydalıdır (4).

Pek spesifik olmayan karaciğer hastalıklarında transaminaz değerlerinde 300 U/L'ye kadar yükselmesi görülebilir. Eğer transaminazlar 1000 U/L'yi aşarsa ciddi karaciğer hasarı anlamına gelmektedir. Genellikle akut viral hepatitler, iskemik karaciğer hastalıları, toksik ve ilaca bağlı karaciğer hastalıklarında böylesine yüksek transaminaz değerlerine rastlanabilir. AST ve ALT yükselme şekilleri farklı karaciğer hastalılarında değişik özellikler gösterebilir. Örneğin çoğu karaciğer hastalıklarında ALT, AST'den daha yüksektir. Bir kronik karaciğer hastalığında AST/ALT oranı 1'i geçiyorsa olayın siroza ilerlediği düşünülebilir. Alkolik hepatitlerde AST/ALT oranı 2, hatta 3'ü geçer. AST nadiren 300 U/L'den yüksektir. ALT normale yakın bulunur. Tıkanma sarılıklarında genellikle transaminazlar çok yüksek değerlere çıkmaz. Bunun en önemli istisnası koledok taşı ile ani obstrüksiyon meydana gelmesidir. Böyle bir durumda bir

gün içinde enzimler 1000'i aşmakta ve yine 1-2 günde beklenen seviyelere inmektedir (6).

Aminotransferaz yükselmeleri ile ilgili bilinmesi gereken bir başka şey de fulminant hepatik yetmezlikteki tranaminaz düzeyinin gidişidir. Bu hastalıkta yükseldikten sonra birden azalma eğilimine giren ALT, AST düzeylerin hastalığın iyileşeceğini değil kötü prognozu gösterdiğinin bilinmesi gerekir. Son olarak akılda tutulması gereken diğer nokta da son dönem böbrek hastalarında transaminaz düzeylerinin olması gerekenden daha düşük olduğudur (7).

Şekil 2-1: Karaciğer Enzimlerinin Serumda Yarı Ömürleri (8)

Enzim	**Yarı ömrü**
Alkali fosfataz	1-7 gün
Alanin aminotransferaz	50 saat
Aspartat aminotransferaz	17 saat
Kolinesteraz	10 gün
Glutamat dehidrogenaz	18 saat
Gama glutamayl transpeptidaz	3-4 gün
Laktat dehidrogenaz (izoenzim 5)	7-12 saat

Şekil 2-2: Çeşitli Enzimlerin Organ Dağılımı (8)

Enzim	**Organ**
ALT	Genellikle karaciğer spesifik
AST	Karaciğer> kalp kası> iskelet kası> böbrek> beyin> pankreas> akciğer> lökosit> eritrosit.
GLDH	Karaciğer> kalp kası> iskelet kası> böbrek
AP	Karaciğer, kemik, barsak, plesanta
Gama GT	Böbrek, karaciğer, pancreas, ince barsak

2.2. ALKALİ FOSFATAZ

Alkali fosfataz izoenzimleri kemik, böbrek, barsak, plasenta ve karaciğer gibi çeşitli organlarda bulunur. Karaciğer alkali fosfataz izoenzimi sinüs veya kanalları çevreleyen karaciğer hücrelerinin membranlarında bulunur. Dolayısıyla da alkalen

fosfatazın bazı maddelerin hücre membranındaki transportlarını sağladığı ileri sürülmüştür (4).

Yarı ömrü 3 gün kadardır. Klinik pratikte karşılaşılan alkalifosfataz yükseklikleri büyük ölçüde karaciğer veya kemik kaynaklı yükseklikleridir. Alkali fosfataz düzeyi yaş ile yakından ilişkilidir. Osteoblastik aktiviteye bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda yüksek bulunur (9).

AF bazı normal durumlarda 2-3 katına kadar artabilmektedir.Gebeliğin son 3 aylık döneminde plesantal kaynaklı, büyüme çağında ise kemik kaynaklı AF artmaktadır. Gebeliğin sona ermesi ve kemik büyümesinin durması ile birlikte AF de normal düzeylere inmektedir. Serum AF düzeyinde özellikle kadınlarda olmak üzere 40-65 yaş arasında yükselme gözlenmektedir (10) .

Sadece AF yüksekliği saptanan sağlıklı görünümlü kişilerde veya AF yüksekliğinin beklenenden fazla olduğu kişilerde AF tipinin ayırtedilmesi gerekir. Bunun için en uygun yöntem elektroforezle izoenzimlerin ayrılmasıdır. Ancak daha çabuk ve pratik bir çözüm olarak her zaman iyi netice vermemesine rağmen ısı ile enzimin inaktive olup olmadığına bakılabilir. Eğer ısı ile inaktivasyon meydana gelmiyorsa AF plesanta veya tümör kökenli olmalıdır.Isıya hassasiyeti en fazla olan kemik kökenli AF'dir. Isı hassasiyeti ince barsak,karaciğer ve kemik sırasıyla artış gösterir. İzole AF yüksekliğini ayırt etmede üçüncü yöntem safra tıkanıklıklarında artması beklenen diğer enzimlerinde çalışılmasıdır. AF yüksekliğine eşlik eden 5 nükleotidaz veya GGT yüksekliği olayın karaciğer kökenli olduğu söylenebilir (6).

Eğer karaciğer kökenli AF yüksekliği olan bir hastada sarılık yoksa yeni başlayan bir kolestaz, karaciğerde tümör infiltrasyonu veya granülomatöz karaciğer hastalıkları akla gelmelidir. Hodgin hastalığı, diyabetes mellitus, hipertriodi, konjestif kalp yetmezliği ve inflamatuar barsak hastalıklarında da izole AF yüksekliği görülebilir (6).

Yaş ilerledikçe özellikle 60 yaşından sonra AF normal değerin 1,5 katına çıkabilir. Kan grubu 0 veya B olan kişilerde ağır yağlı yemeklerden sonra ince barsak kökenli AF'nin seruma sızmasından dolayı serum düzeyinde yükselme görülebilir (6).

Barsak ve kemiğe ait fosfataz safrayla atılamaz. Alkalen fosfatazın hangi nedenle arttığını anlamak için 5' nükleotidaz ölçümü yapılabilir.Değerler kemik hastalıklarında normaldir. Bu enzim özellikle kolestatik sarılık olmak üzere hepatobilier bozukluklarda yükselir. Kretenizm ve C vitamini eksikliğinde ALP düzeyi düşer (4).

Hipotiroidi, pernisiyoz anemi, çinko eksikliği, konjenital hipofosfatemi ve hemolizle komplike Wilson hastalığında ALP'nın düzeyi düşük tespit edilir. ALP yüksekliklerini değerlendirirken ilk aşamada hepatobiliyer kökenli olup olmadığını ortaya çıkarmak gereklidir. Daha sonra biliyer ve hepatosellüler patolojilerin varlığı araştırılmalıdır. Bu aşamada abdominal ultrasonografi, ERCP, MRCP ve CT gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (1).

ALP Artışının Sık Görülen Nedenleri:

1. Kemik kökenli

a. Büyüme çağındaki çocuklarda
b. Hiperparatiroidi
c. Raşitizim
d. Osteomalazi
e. Paget hastalığı
f. Primer ve metastatik kemik tümörleri
g. İlaçlar (antiepileptikler, fenitoin)

2. Hepatobiliyer kökenli

a. İntrahepatik kolestaz
   i. Primer biliyer siroz
   ii. İlaçlara bağlı karaciğer hasarı
   iii. Akut ve kronik hepatitler
   iv. Siroz
   v. KC'in infiltratif hastalıkları (amiloid, granülom,apse vb.)
   vi. Alkole bağlı steatohepatitis
   vii. Transplante edilen KC'in rejeksiyonu
b. Ekstrahepatik kolestaz
   i. Koledok taşı, biliyer striktürler

ii. Primer sklerozan kolanjit

iii. Safra yolarını obstrükte eden kanserler

3. Tümörler

4. İntestinal kökenli ALP

a. Kronik böbrek yetmezliği

b. Plasental kökenli (gebelik)

c. Parenteral albumin verilmesi

d. Endokrin nedenler (tirotoksikoz, primer hiperparatiroidi) (1).

2.3. GGT (Gama-glutamyl transferase)

Gama-glutamyl transferase , gama glutamil gruplarının glutatyondan diğer peptitlere transferini kataliz eden bir enzimdir (11).

Renal proksimal tubuluslarda, karaciğerde, pankreasta ve ince bağırsaklarda bulunan bir enzimdir. Serum GGT aktivitesi çok büyük ölçüde karaciğerin GGT aktivitesini yansıtır, yarı ömrü 28 gündür (12).

GGT aktivitesi tayini özellikle alkol içmesi ile indüklenen yağlı karaciğer veya hepatit tipi hafif toksik hasarın belirlenmesinde, billier kanalların intra ve extrahepatik obstrüksiyonu sonucu atılışının azaldığı hallerde ,kardiak konjesyon, kronik pankreatit, malign tümör gibi sekonder sebeplerle karaciğerin etkilediği durumlarda kullanılır. Ayrıca AF artışının karaciğer veya kemikten kaynaklandığının anlaşılmasında yararlıdır. Pediatride bu çok önemlidir (4). GGT/AF oranın 2,5 un üzerinde olması alkole bağlı KC hasarını düşündürür (1).

GGT düzeyi AF ile paralel olarak kolestaz ve hepatosellüler hastalıklarda yükselmektedir. GGT, kemikte bulunmadığı için AF artışının kemik kaynaklı olup olmadığının ayrımında kullanılan önemli bir testtir(13). Keza gebelik esnasında da AF'nin aksine normal sınırlarda kalmaktadır (14). Alkol, phenytoin ve barbitürat gibi maddeler, karaciğer hastalığı bulunmaksızın enzimatik indüksiyon aracılığıyla serum GGT düzeyini artırmaktadırlar (15,16).

2.4. BİLİRUBİN

Hemoglobinin son yıkım ürünü olan bilirubin serumda konjuge ya da direkt ve konjuge olmayan ya da indirekt şekilde bulunmaktadır. Hemoglobinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, retiküloendotelyal sistemde hem oksijenaz ile biliverdine; biliverdin ise biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüşmektedir. 1gr hemoglobinin yıkımı sonucu 35mg bilirubin meydana gelmektedir (3).

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. Hiperbilirubinemi durumunda serum total bilirubinin %50'sinden fazlasının direkt olması durumunda direkt hiperbilirubinemi, %70'den fazlasının indirekt formda olması durumunda indirekt hiperbilirubinemi söz konusudur. İndirekt bilirubin plazmada albumine bağlı olarak dolaşmakta, 1 gr albumin 15 mg bilirubini bağlamaktadır (11).

Bilirubin aslında potansiyel olarak toksiktir ancak plasma albuminine bağlanarak ve ya karaciğer tarafından atılımı yapılarak bu zararlı etkisini azaltmaktadır. Bilirubin kandan safraya taşınması farklı ancak birbiri ile ilişkili 4 basamakta gerçekleşir. Hepato sellüer alım, hücre içi bağlanma, konjugasyon ve bilier atılım (6).

Bilirubin karaciğer hücresinde üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla glukuronik asit ile birleşerek konjüge bilirubine (bilirubin diglukronid ve bilirubin monoglukronid) dönüşmektedir.

Safraya atılan bilirubin diglukronid ince bağırsak mukozasında ve bakterilerde bulunan beta-glukuronidaz enzimi ile indirekt bilirubin ve glukuronik aside dönüşür. Bilirubin, bakteriyel floranın etkisi ile ürobilinojen, sterkobilinojen ve mezobilinojen gibi benzeri maddelere indirgenir. Bu renksiz maddeler daha sonra oksitlenerek turuncu-kahverengi pigmentlere dönüşmekte ve dışkı ile atılmaktadırlar. Bağırsakta oluşan ürobilinojenin bir bölümü emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere dönmekte ve safra ile tekrar bağırsağa atılmaktadır (enterohepatik dolaşım). Sistemik dolaşıma geçen ürobilinojenin bir kısmı ise böbreklerden atılmaktadır (11).

Yenidoğanlar dışında veya şiddetli ankonjuge hiperbilirubinemi (crigler-najjar sendromu tip 1) gibi alternatif patolojik yollar olmadıkça ankonjuge bilirubin gastrointestinal traktusa ulaşmaz. Gastrointestinal traktusa ulaşan ankonjuge bilirubinde kısmen reabsorbe olup altta yatan hiperbilirubinemiyi arttırırlar. Ankonjuge bilirubin efektif glomerül filtrasyon açısından çok sıkı bir şekilde albümine bağlandığı için idrarla atılamaz ve renal atılım için tübüler mekanizma da yoktur. Bunun tersi durum ise bilirubin konjugatları glomerulden rahatça filtre olur ve dolaşımda konjuge bilirubinin artmış olduğu hastalık durumlarında idrarda konjuge billuribin saptanır (6).

Hemolizlerde ve Gilbert Senromunda 5 mg/dl aşmayan bir bilirubin yüksekliği vardır ve bu bilirubin büyük çoğunlukla unkojuge (indirekt) bilirubindir. Ama safra kanalını tıkayan taş ve tümörlerde suda eriyen konjuge (direkt) arttığı hatta 30 mg/dl yükselebildiği bir tablo görülebilir. Safra kanallarında tıkanma olmadan direkt bilirubin düzeylerinin 10-15 mg/dl civarında arttıran viral hepatitler gibi nedenlerin olabileceğini göz önünde tutmak gerekir (7).

Şekil 2-3: İzole Bilirubin Artışına Yol Açan Hastalıklar

NONKONJUGE (İNDİREKT) HİPERBİLİRÜBİNEMİ

A.Billürubin Ürütiminde Artış

I.Hemolitik Anemiler

II.Shunt hiperbilirübinemi

Konjenital diseritropoetik sarılık

Diğer

III.Doku içi büyük hemotomlar

B.Bilirübin Metebolizması Bozuklukları

I.Gilbert Sendromu

II. Crıgler-Najjar Sendromu

TıpI

TıpII

KONJUGE (DİREK) HİPERBİLİRUBİNEMİ

A.Dubin- Johnson Sendromu

B.Rotor Sendromu

C.Hepatic Storage Sendromu

2.5. 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 3.5-4.5g/dL'dir (3). Sağlıklı bir erişkinde günde ortalama 15g albumin sentezlenirken, bu değer karaciğer sirozunda 4gr'a kadar düşebilmektedir (17).

Yarı ömrü 20 gün kadar olduğu için ani karaciğer bozukluklarını yansıtmada kullanılmaz. Albumin düşüklüğü kronik karaciğer hastalıklarının ve karaciğer sirozunun beklenen bir bulgusudur. Ancak yüksek hacimli asite sahip hastalarda albuminin dağılım hacmi arttığı için sentez kapasitesindeki düşüklükten daha derin bir hipoalbunemi görülebilir. Albumin düşüklüğü sadece karaciğer hastalıklarında değil malabsorbsiyon, protein malnutrisyonu, protein kaybettiren enteropati,nefrotik sendrom gibi durumlarda da görülebilir. Ayrıca özellikle kronik infeksiyon veya inflamasyonlarda artan interlökin 1 ve tümör nekrosis faktör alfa albumin sentezini azaltmaktadır. Kronik karaciğer hastalığına sahip olduğu bilinen bir hastada albumin düşüklüğü karaciğerin genel kapasitesi hakkında fikir verir. Albumin düzeyi karaciğer hastalıklarının taranmasında kullanılmaz. Çünkü karaciğer düşüklüğü yapan sebepler albümin düşüklüğü yapan karaciğer hastalıklarından çok daha fazladır (6).

Albuminden daha duyarlı olan Prealbumin ölçümü de son yıllarda gündeme gelmiştir. Çünkü bunun yarılanma ömrü 2 gün olduğundan ömrü 20 gün olan albumine göre akut karaciğer hastalıklarının tanınmasında bile duyarlıdır. Normal serum konsantrasyonu 30 mg/dl'dir (7).

2.6. PROTROMBİN ZAMANI

Karaciğer koagülasyon faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X'u sentezlemektedir. Faktör V dışında diğerlerinin sentezi K vitaminine bağlı olup, K vitamini bu faktörlerin oluşumu için gerekli glutamik asit artıklarının karboksilasyonunda gerekli bir kofaktördür (18-19).

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 (20, 21, 22).

Faktör 2, 7, 9, 10 K vitamine bağlı faktörler oldukları için protombin zamanı uzaması sadece karaciğer fonksiyonel kapasitesinin azalmasında değil tıkanma sarılıklarında K vitamin emilmesinin bozulmasında da görülür. Bu nedenle eğer protrombin zamanı uzamış bir karaciğer hastasında bu uzanım K vitamini ile düzelmiyorsa olayın hepatosellüler bozukluk olduğu söylenebilir. Protrombin zamanın normalden 5 saniye daha uzun olması ciddi bir karaciğer yetmezliğinin işaretidir.

Not: Normal değerler (23)

ALT: 0-45 U/L

AST: 0-35 U/L

ALP: 30-120 U/L

GGT: 0-30 U/L

Bilirubin: 2-17

PT: 10.9-12.5 sec

Albumin: 40-60 g/l

2.7. KARACİĞER TRANSAMİNAZLARINI ARTTIRAN NEDENLER

2.7.1. VİRAL HEPATİTLER

Akut viral hepatit başlıca karaciğeri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Akut viral hepatitlerin nerdeyse tamamı 5 hepatit virüsinden biri tarafından oluşmaktadır. Bunlar hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve hepatit E(HEV) virüsüdür. DNA virüsü olan HBV dışındakilerin hepsi RNA virüsüdür. Moleküler ve antijenik açıdan tamamen farklı virüsler olmalarına karşın tümü de benzer klinik tablo meydana getirmektedir. Kronik viral hepatit, virüslere bağlı kronik hepatitlere denir. Bütün kronik hepatitlerin %90 ını teşkil eder. HBV, HDV (delta) ve HCV kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca virüslerdir. Kronik viral hepatit sık-yaygın

bir hastalık olması ve siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sonuçlara neden olur (6).

Viral hepatit seroloji testleri bilinen hepatit riski, maruziyeti olan hastalarda ve daha sık olarak transaminaz serum düzeylerinde artış saptanan hastalarda yapılır.Ateş, sarılık, kırgınlık, sağ üst kadranda ağrısı gibi enfeksiyoz hepatiti düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde, yakın zamanda olası enfeksiyöz kaynak (paranteral maruziyet, iğne ucunun batması, yüksek riskli cinsel ilişki) ile karşılaşılmasında, viral hepatite karşı aşılanmış hastalarda bağışıklık durumunun değerlendirilmesinde ve transplantasyon adayı olan hastaların değerlendirilmesinin de istenmektedir.

Akut hepatit A: Anti HAV Ig M (+)
Geçmiş hepatit A maruziyeti: HBs Ag (+)
Akut hepatit B: HBs Ag (+), Anti HBc Ag(IgM) (+)
Kronik hepatit B (yüksek derece bulaş): HBs Ag (+),(+), Anti HBc Ag(IgG) (+), HBe Ag(+)
Kronik hepatit B(düşük derece bulaş): HBs Ag (+),(+), Anti HBc Ag(IgG) (+), Anti HBe Ag(+)
Akut hepatit B iyileşme dönemi:AntiHBs Ag (+),(+), Anti HBc Ag(IgG) (+), Anti HBe Ag(+)
Hepatit B ye karşı aşılnmış: AntiHBs Ag (+)
Hepatit C maruziyeti: Anti HCV (+)
Kronil hepatİt C: Anti HCV (+), HCV RNA (+)
Aktif hepatit D: Anti HDV (+) (24).

2.7.2.OTOİMMUN HEPATİT

Otoimmun hepatit, kronik iltihabi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Başlıca kadınlar olmak üzere, ototantikorların varlığı ve gama-globulin düzeyinin çok yüksek olması gibi özelliklere sahiptir. Coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa ve Amerikada kronik hepatitlerin %10-20 sini oluştururken Türkiye'de %2 civarındadır. Otoimmun hepatit immunoserolojik göstergelerin dağılımına göre hepatitler üçe ayrılır. Tip 1 ototimmun hepatit (ANA ve/veya SMA), Tip 2 otoimmun hepatit (anti–LKM1) ve Tip 3 otoimmun hepatittir (anti SLA). Otoimmun hepatitlerin

%50-70'i genellikle halsizlik, çabuk yorulma ve hafif sarılıkla karakterli belirtilere sahiptir. Sinsi fakat ilerleyici bir tabla söz konusudur. Yaklaşık %25 vaka akut hepatik atak ile doktora başvurur. Bunlar tıpkı bir akut hepatitdeki gibi genel semptomların yanı sıra sarılık, hepatomegali bazen splenomegali ve periferik hepatosellüler yetmezlik bulguları ile biyokimyasal incelemelerde aminotransferaz seviyelerinde 10 katı aşan yükseklikler, gama globulin düzeyinde ve eritrosit sedimentasyon hızında yükselme saptanır. Otoimmun hepatit birbirinden farklı 6 klinik tablo halinde karşımıza çıkabilir; asemptomatik (%15-20), akut hepatik atak (%20-30), fulminana karaciğer yetmezliği (<%1), subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1), kronik hepatit, karaciğer sirozudur. Otoimmun hepatitin tedavisi immunsupresif ilaçlarla olur (6).

2.7.3. SERUM TRANSAMİNAZ DÜZEYİNDE ARTIŞA NEDEN OLAN DİĞER HASTALIKLAR

I. Enfeksiyon Hastalıkları

1.Bakteriyel: Gram (-) ve (+) sepsis, bakteriyemi, tifo, brusellozis, streptokokkal enfeksiyonlar, sifiliz, tüberküloz, Lyme hastalığı, leptospirosis.

2.Viral: Sitomegalovirus, Epstein-Barr, Herpes simpleks, Kızamık, Kızamıkçık, Varicella zoster, Coxsackie virüsü.

3.Parazitik: Entemoeba histolitika, kist hidatik, askariazis, toksokariazis, fasiola hepatika leishmaniazis, flistozomiazis.

4.Fungal: Kandidiazis, histoplazmozis, koksidioidomikoziskritokokkozis aspergillozis.

5.Riketsial

II. Metabolik Hastalıklar

1. **Alfa-1 antitripsin eksikliği**

Alfa-1 antitripsin önemli bir proteaz inhibitörüdür ve plazma da alfa-1 globülün fraksiyonunda bulunur. Alfa-1 AT eksikliği 800 canlı doğumda 1 görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.Bu hastalık sırasında proteazlar inhibe edilemediği için (özellikle elasta) alveol duvarı ve hepatosellür çatıda hasar meydana gelir. Doğumdan sonraki haftalar içinde neonatal hepatit bulguları ile kendini gösterebilir.Hastaların %25 inde belirgin karaciğer hastalığı meydana gelirken, %75 de sadece karaciğer enzim yüksekliği görülür. 20-40 yaşları arasında alfa-1 antitripsin eksikliği olan

hastalarda asit,ödem,varis gibi portal hipertansiyon bulguları gibi karaciğer hastalığı insidansı %2 ortaya çıkar. 50-60 yaşlarında erkeklerde %15- oranında kronik hepatit,siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi karaciğer hastaılığı görülebilir (1).

2. **Hemokromatozis** (Demir metabolizma bozukluğu)

Sık görülen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Bazı HLA molekülleri ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte gastrointestinal demir absorbsiyonunda artış yada hücre içindeki demir transportunda bozukluk sonucu oluşmakta ve KC, pankreas, kalp gibi çeşitli organlarda parankimal demir birikimi ile karakterlidir. Demirin parankimal organlarda progresif birikimi ile ortaya çıkan hasar muhtemelen oksidatif stresle oluşur. Ayrıca demirin kendisi nekroinflamasyona yol açmadan direkt olarak fibrozis gelişimini uyarmaktadır.

Klinik bulgular nonspesifiktir. Hasta semptomatik hale geldiğinde ortaya çıkan bulgular genellikle geç evrede görülür. Bronz diabet geç ve sık olmayan bir klasik bulgudur ve %10'dan az görülür. Karın ağrısı %16, eklem ağrıları %11, halsizlik %9 oranında görülür. Erkeklerde impotans %38 hastada görülür. KC hastalığı bulguları %84, artrit %11 ve %2 diabet tablosu ile hekime başvurulur. KC genellikle ilk tutulan organdır. En sık KC hastalığı bulgusu hepatomegalidir. Histolojik olarak KC'de inflamasyon ve nekroz yoktur. Mikst tip siroz gelişir. Hepatosellüler kanser %30 oranında gelişebilmektedir.

Laboratuvarda ALT ve AST'de hafif yükseklikler ortaya çıkar. Yaygın bir inflamasyon ve nekroz yoktur. Hastalarda tarama, demir depolarını gösteren serum ferritin, transferin satürasyonu ve serum demiri ile yapılır. Serum demiri, ferritin ve transferin satürasyonu düzeyi yüksektir. Serum ferritini akut ve kronik inflamatuar olaylarda ve çeşitli tümörlerde yükselir. Tanıda KC biyopsisi değerlidir. Normal miktarı 4-5/umol/g KC dokusudur. Hemokromatozisde alkolik siderozise göre 2 kat fazla demir birikimi vardır. Tarama testi olarak anormal KC enzimleri ve semptomları olan hastalarda veya aile öyküsü olanlarda transferin saturasyonu ve serum ferritin kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri içinde CT ve MRI orta ve ciddi demir birikimini saptayabilir (1).

3. **Wilson hastalığı** (Bakır metabolizması bozukluğu)

Bakır metabolizmasının otozomal resesif kalıtsal bir hastalığıdır. Diyetteki bakır progresif olarak birikir ve KC, beyin, böbrek,göz ve diğer organlarda toksik etki yapar. İlk olarak KC'de birikim ortaya çıkar. Bakırın safraya atılmasında azalma ve hepatik lizozomlarda bakır birikimi vardır. Wilson geni 13. kromozomun uzun kolunda identifiye edilmiştir. KC hastalığı bulguları, motor bozukluklar ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkabilir. KC hastalığının şiddeti hafif transaminaz yüksekliğinden fulminan hepatite kadar değişebilir. 5 yaşın altında hastalık belirtilerinin başlaması son derece nadirdir. Bulgular genellikle büyük çocuk, adolesan ve genç erişkin dönemde ortaya çıkar.

Tanı klinik olarak açıklanamayan akut ve kronik KC hastalığı, nedeni bilinmeyen nörolojik bulgular, akut hemoliz, psikiyatrik bozukluk, davranış değişikliği gibi durumlarda Wilson hastalığı düşünülmelidir. En iyi tarama testi serum seruloplazmin düzeyidir. Hastaların çoğunda serum seruloplazmin düzeyi düşüktür, fakat normal olması hastalığı ekarte ettirmez.

Serum bakır düzeyi normal ya da artmış olabilir. İdrarda bakır düzeyi ise artmıştır. Normalde <40 μg/24 saat olan idrar bakırı 100 μg/24 saatten yüksektir ve 1000 μg'a kadar çıkabilir. Şelasyon tedavisi verildikten sonra bakır atılımında artış gözlenmesi tanı için yararlı olabilir. Bunun için; 1 gr/gün D-Penisillamin verilir ve bakır atılımının arttığı gözlenir (1200-2000 μg/24 saat). Gözde Kayser-Fleischer halkası görülebilir. KC biyopsisinde histopatolojik olarak spesifik bulgular olmamakla beraber doku bakır ağırlığı için çok değerlidir. KC kuru bakır ağırlığı normalde <10 μg/gr (kuru ağırlık) iken Wilson hastalarında 250 μg/gr'ı aşar. Sağlıklı heterozigotlarda bu değer daha düşük olabilir. Wilson hastalarının aile bireylerinde hastalığın taranması gereklidir. Bu amaçla serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ölçülmelidir (1).

4. Fruktoz metabolizması doğumsal hastalıkları

a. Herediter fruktoz intoleransı: Fruktoz phosfataldolase eksikliği

b. Fruktoz-1, 6-diphosphatase eksikliği

5. Galaktoz metabolizması doğumsal hastalıkları

a. Transferase eksikliği- galaktosemia

b. Galactokinase eksikliği- galaktosemia

c. Uridine diphosphate galactose-4-epimeraseeksikliği- galactosemia

6. Glikojen depo hastalıkları

a. Tip I glikojen depo hastalığı (Glucose-6-phosphataseeksikliği)

b. Tip III glikojen depo hastalığı (Amylo-1,6-glucosidasedebrancher eksikliği)

c. Tip IV glikojen depo hastalığı (Alfa-1,4 glukan-6-glycosyl transferrase eksikliği)

7. Aminoasit metabolizmasının doğumsal bozuklukları

a. Tyrosine metabolizması bozuklukları (Tyrosinosis, Hereditary tyrosinemia)

8. Lipit metabolizmasının doğumsal bozuklukları

a. Wolman hastalığı

b. Kolesterol ester depo hasta

9. Safra asit metabolizmasının doğumsal bozuklukları sentez bozukluğu

a. Safra asit sentez bozukluğu

b. Safra asit taşınma bozuklukları (Byler ve Alagillesendromu)

10. Lizozomal depo hastalıkları

a. Gaucher hastalığı

b. Niemann Pick hastalığı

11. Kistik fibrozis

12. Hepatik porfiryalar

13. Yağlı karaciğer hastalığı

14. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektleri

15. Üre siklus defektler

III. Toksik Nedenler

1. İlaçlar

Hepatotoksisite

Metabolik idiyosenkrazi

Hipersensitivite

2. Diğer maddeler: Alkol, mantar entoksikasyonu, ağır metaller.

IV. Sistemik Hastalıklar

1. Kalp hastalıkları

2. Hematolojik hastalıklar

3. Kollajen doku hastalıkları

4. Endokrin hastalıklar

5. Nöromusküler hastalıklar

6. Amiloidozis

7. Beslenme bozuklukları

8. Gastrointestinal hastalıklar

V. Malign Hastalıklar

VI. Diğer Nedenler

1. Müsküler distrofiler

2. Hipoksemi

3. AST makroenzim oluşumu

III.TOKSİK NEDENLER

İLAÇLAR VE TOKSİK MADDELERE BAĞLI KARACİĞER HASARI

İlaca bağlı karaciğer toksisitesi ve sarılık nedeniyle hospitalize edilenlerin %2 ile %5 ini oluşturur. Erişkinlerdeki hepatit nedenleri arasında %10'nu ve 50 yaş üzerindeki kişilerde gelişen hepatitlerin %40'ından fazlasını ilaca bağlı toksik hepatitler oluşturur (6).

İlaçların yol açtığı karaciğer patolojileri bilinen tüm karaciğer hastalıklarının yol açtığı histopatolojik tabloları taklit edebilir. İlaçlara bağlı hepatik bozuklukların patogonomonik bir özelliği yoktur. Ancak zoanal nekrozis, yağlanma hepatosellüler nekrozis ve kolestazis, destrüktif safra kanalı lezyonları hepatik granülomlar, sinüzoidal dilatasyon ve pleozis hepatis gibi bazı paternler ilaç etiyolojisini düşündürebilir.

İlaç reaksiyonlarının çoğu en başta antibiyotikler,daha sonra psikotropik ilaçlar, hipolipidemik ilaçlar ve nonsteroid antiinflamatuar androjenler, anabolik steroidler, oral kontraseptifler, antitüberküloz ve antifungal ilaçlar, antiaritmatikler gibi ilaçlara bağlı olarak oluşmaktadır. Hepatotoksinler intrinsik (doza bağlı veya tahmin edilebilir heptotoksisite; örneğin asetominofen, karbontetraklorur..), idiosinkrantik (doza bağlı olmayan veya tahmin edilemeyen hepatotosisite; örneğin amiodoran, tetrasiklin, valproik asit…). Dantrolene, tacrine, cyclosporin gibi bazı ilaçlar bu 2 tipin arasında

kalırlar. Diğer reaksiyon ise hipersensitivte veya immun mekanizmalar aracılığı ile gelişen hepatotoksisite (örneğin; sulfonamidler, klorpromazin, eritromisin gibi).

İlaçlara ve kimyasal maddelere bağlı olarak gelişen karaciğer hastalığının tanısında başlıca 2 önemli faktör; uygun klinik tablonun saptanması ve karaciğer hastalığının diğer sebeplerinin ekarte edilmesidir (7).

Tedavideki genel prensip hepatotoksisiteye sebep olan ilacın derhal kesilmesidir. Erkenden farketmek ve sorumlu ilacı kesmek çok önemlidir. Bazı özel durumlarda örneğin, Acetaminofen toksitesinde N-acetylcytein uygulaması yararlı bulunmuştur. Hipersensitiviteye bağlı toksik hasarın önlenmesinde kortikosteroidlerden faydalanabilir. Ama yinede idiyosinkritik reaksiyonlara bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliklerinde mortalite %80'lere kadar çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda karaciğer transplantasyonu kaçınılmazdır. Özellikle sarılık gelişmesi tablonun ağır olabileceğini gösterebilir (6).

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre Türkiye'de 4 milyon alkolik, 13 milyon alkole meyilli kişi bulunuyor. Amerika birleşik devletlerinin nüfusun %75'i alkol tüketmekte ve %7'si sınırı aşmıştır Amerika birleşik devletlerinde yıllık 100.000 ölüm alkole bağlanmakta ve bunların yaklaşık %20'si siroz nedeniyledir.

Alkol karaciğer hastalığı uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimine bağlı şiddeti değişik derecede olan karaciğer hasarı ile karakterize bir tablodur(7).

Aynı miktarda alkollü içki tüketen herkeste aynı şiddet alkolik karaciğer hasarı oluşmaz. Bu seçicilik etanol mekanizmasındaki metabolik ve enzimatik yolakların genetik polimorfizmi ile açıklanır (6).

Aşırı miktarda alkol tüketen kişilerde morfolojik olarak karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve alkolik siroza kadar giden bir klinik spektrum meydana gelir.Ciddi karaciğer hastalığı alkol kullananların yaklaşık %20'sinde gelişir.

Alkolik karaciğer hastalığının gelişimini etkileyen faktörler:

1. Kullanılan alkolün miktarı ve süresi,
2. Alkol alım paterni; sürekli kullanım>aralıklı kullanım,
3. Kişinin genetik ve etnik özellikleri: ADH ve ALDH ve SİTKROM P450 2E1 de genetik polimorfizim,
4. Cins: Kadınlarda daha şiddetlidir ve nüks sıktır,
5. Beslenme bozukluğu (malnitrüsyon),
6. Hepatit virüsleri (HBV, HCV9),
7. Hepatik demir miktarında artma,
8. Sigara kullanımıdır (7).

Karaciğer yağlanması genellikle semptom vermez. Olguların %33'ünde karaciğer büyük, yumuşak ve bazen duyarlıdır. Rutin biyokimya testleri sıklıkla normal sınırlardadır. Alkolik hepatit kuşkusu klinik tabloya dayanır ancak kesin tanı patolojik olarak saptanır. Siroz asemptomatik veya alkolik hepatit bulguları ile ya da komplikasyonlarla kendini belli edebilir. Bunlar arasında splenomegali ve asit ile birlikte portal hipertansiyon, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati veya hepatosellüler karsinom bulunabilir (25).

Alkolik karaciğer hastalığı tedavinde anahatlar ise; yaşam tarzı değişiklikleri, uygun beslenme, pentoksifilin ve prednizolon tedavisi değerlendirilmesi,sirozlu hastalarda Silymarin veya SAM'e, metabolik bozuklukların ve komplikasyonların düzeltilmesi ve end stage karaciğer hastalarında hasta alkolü bırakmış ise transplantasyon açısından değerlendirilmesi gerekir (6).

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

Non-alkolik steatohepatiti (NASH) erişkinlerde değişik klinik belirtiler ile kendini belli eden sık görülen ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı spectrumunu içine giren klinik antite için kullanılan bir terimdir. NASH alkol alımı olmayan kişilerde ortaya çıkan ve alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir bozukluktur. NASH bening bir yağlanma sendromu olmayıp önemli oranda fibrozis ve siroza ilerleme gösterebilecek bir klinik bir durumdur. NASH'ın prevalansı bilinmemekle

birlikte karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %1,2-9'unda rastlanılmaktadır. NASH pek çok klinik durum ile birliktedir.Bunlar arasında obezite, Tip 2 DM, hiperlipidemi, hızlı kilo alıp verme, morbid obezite için jejunoileal by-pass cerrahisi, ilaç toksistesi, protein-kalori malnütrisyonu, HIV'e bağlı karaciğer hastalığı ve kalıtsal hastalıklar bulunmaktadır. NASH tanısı için; önemli miktarda alkol alımının olmaması, kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi ve karaciğer yağlanması ve alkolik karaciğer hastalığında esas olan histopatolojik özelliklerin bulunması gerekmektedir. NASH'ın tanısı için altın standart karaciğer biyopsisidir. Tedavi hastalığın histolojik şiddetine ve altta yatan etiyolojik faktörlere bağlıdır. Sadece karaciğer yağlanması söz konusu ise karaciğerle ilgili laboratuar testlerindeki anormallik çok uzun sürse dahi tedavi gerekmez. Bu konudaki tedavi edecek ajanlar çalışma aşamasında devam etmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Araştırma, acil servise başvuran hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılmasını incelemek amacıyla tanımlayıcı tasarımda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırma Soruları

Acil servise herhangi bir şikayetle başvuran hastalardaki karaciğer transaminazlarının (ALT ve AST) ortalama değerleri nelerdir?
Enzim yüksekliği olan ve olmayan grupların demografik özellikleri arasında fark mıdır?
Mevcut etiyolojik faktörler ile enzim yüksekliğine yol açacak ilave acil başvuru nedenlerinin tanıları nelerdir?

3.3. Evren-Örneklem

Araştırmanın evrenini İstanbul ili Avrupa bölgesinde yer alan İstanbul Üniversitesi Cerrrahpaşa Tıp Fakültesine Acil Polikliniğine başvuran 200 acil hastanın rutin kan tetkiklerinden karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılmasıyla oluşturulmuştur.

3.4. Veri Toplama Aracı

Araştırmada kullanılan veri toplama aracı (Ek 1), hastaların kişisel değişkenleri (yaş, cinsiyet, vb.), karaciğer fonksiyon değerleri, fizik muayene ve görüntüleme sonuçlarından oluşan 14 soru yer almıştır.

3.5. Verilerin Toplanması

Araştırmada öncellikle etik kurul onayı alınmış (Ek 2) ve daha sonrası kurumdan gerekli izinler (Ek 3) verilmiştir. İzin süreci tamamlandıktan acil polikiliniğine başvuran 200 acil hastanın rutin alınan kan örnekleri sonucuyla veri toplama aracı toplanmıştır. Araştırma verileri Nisan 2012- Haziran 2012 tarihleri arasında toplanmıştır.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler, araştırmacı tarafından bilgisayar ortamına aktarılarak, yüzdelik, varyans, t testi ile değerlendirilmiştir. Araştırmanın *değişkenleri*, hastaların yaşı, iletişim bilgileri, şikayeti, öyküsü, özgeçmişi, kullandığı ilaçları, alışkanlıkları, vital bulguları, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları etmenlerinden oluşturmaktadır.

3.7. Araştırmanın Zorlukları ve Sınırlılıkları

Ulusal yayında konunun sınırlı sayıda araştırılmış olması ve ulusal düzeyde çok az sayıda çalışmaya ulaşılmış olması bulguların tartışılmasında sınırlılıklara neden olmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen edilen 200 hastanın (erkek/kadın:110/90) yaş ortalamaları 56,15±19,5 dur. Hastaların ortalama veya median değerleri tablo 4-1 ve tablo 4-2'de görülmektedir.

Tablo 4-1: Hastaların Ortalama Değerlerinin Dağılımı (n=200)

	Ortalama Değer±SS	**Min.-Max.Değerler**
Yaş	56,15±19,55	18-93
Kan basıncı sistolik	128,96±28,22	80-240
Kan basıncı diyastolik	79,20±17,6	40-140
Nabız	91,37±64,4	40-200
Ateş	36,61±0,79	34,1-41
BKİ	25,90±5,54	15-44
Wbc	11,48±11,7	0,71-125
Crp	52,17±11,74	0,1-298
Hg	11,89±2,66	4,6-17,50
Htc	36,72±7,31	15,60-58,20
Alp	100,65±81,84	11-714
Alb	4,29±3,29	1,61-5,8

Tablo 4-2: Hastaların Median Değerleri (n=200)

	Median Değerler	Minimum-Maximum Değerler
ALT	19	5-2830
AST	24	7-2799
ÜRE	36	10-487
KREATİNİN	0,9	0,1-30
T.BİLİRUBİN	0,6	0,02-25,50
D.BİLİRUBİN	0,19	0,01-20,9

Hastaların ilaç, sigara ve alkol kullanım özellikleri ile özgeçmişlerine yönelik bulgular araştırıldı. Hastaların kişisel durum değişkenleriyle ilgili bulgular incelendiğinde; %55,5'u ilaç kullanmaktadır, %21,5'unda nikotin mevcuttur ve %2,5'unda ise (≥20 gr/gün) düzenli alkol alımı bulunmaktadır (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Hastaların Kişisel Özelliklerine Yönelik Bulguların Dağılımı (n=200)

Kişisel özellikler		N	%
İlaç kullanımı	olmayan	89	44,5
	olan	111	55,5
Sigara kullanımı	olmayan	157	78,5
	olan	43	21,5
Alkol kullanım	olmayan	195	97,5
	olan	5	2,5

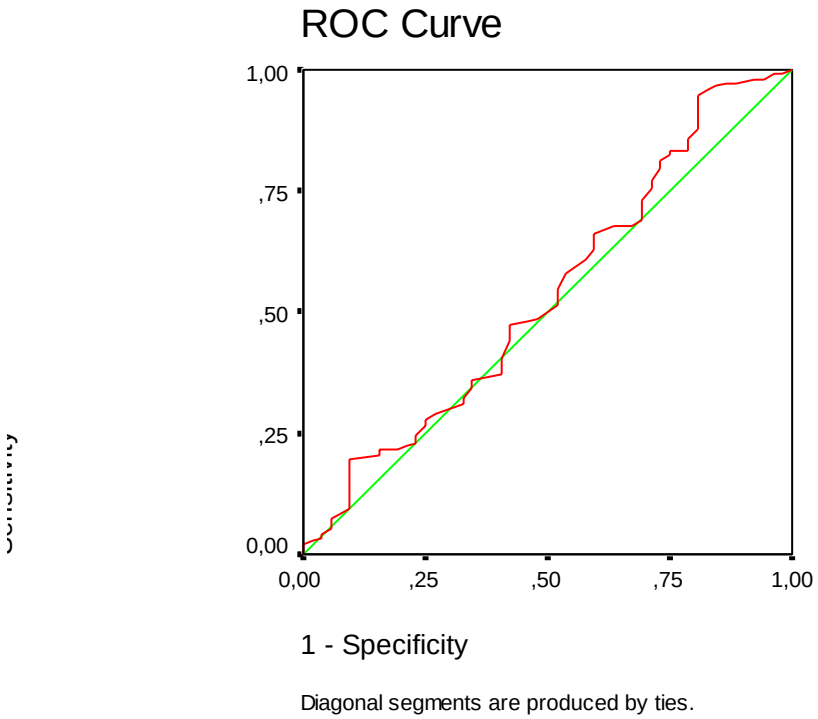
Hastaların özgeçmiş özelliklerine yönelik bulgular incelendiğinde; %24'nün kronik bir hastalık öyküsünün olmadığı, % 47,5'nun kardiyovasküler sistem hastalığı, %2,5'nun solunum sistemi hastalığı, %5'nin gastrointestinal sistem hastalığı, %5,5'nun endokrin sistem hastalığı, %1'in üriner sistem hastalığı, %8,5'un onkoloji/hematoloji patolojileri, %3'ün nörolojik sistem hastalıklarına sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Hastaların Özgeçmiş Özelliklerine Yönelik Bulguların Dağılımı (n=200)

	n	%
Özgeçmişinde özellik olmayan	48	24,0
Kardiyovasküler sistem hastalığı	95	47,5
Solunum sistemi hastalığı	5	2,5
Gastrointestinal sistem hastalığı	10	5,0
Endokrin sistem hastalığı	11	5,5
Üriner sistem hastalığı	2	1,0
Onkoloji/hematoloji patalojileri	17	8,5
Nörolojik sistem hastalıkları	6	3,0
Diğer sistem hastalıkları	6	3,0

Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Sırasıyla; 56,26±18,26 ve 56,01±21,13, (p=0,92) bulundu. ROC grafik analizi ile yaş artışı aminotransferaz artışının belirlenmesinde anlamlı bulundu. (AUROC: 0,54; %95 CI:0,44-0,63) (Grafik 4-1).

Grafik 4-1: ROC Grafik Analizi: Aminotransferaz artışının belirlenmesinde yaş artışı anlamlı idi (AUROC: 0,54; %95 CI: 0,44-0,63).



Erkeklerde ortalama beden kitle indexi (BKİ) 25,42±4,53 iken , kadınlarda 26,47±6,5 olarak hesaplandı(p=0.5). Erkeklerin median ALT ve AST değerleri sırasıyla 20 ve 25,5 iken, kadınların median ALT ve AST değerleri sırasıyla 17,5 ve 22,5 olarak hesaplandı.(p=0,16 ve p=0,17). Erkek ve kadın hastalardaki ortalama veriler tablo 4-5'de verilmiştir. Erkek hastalarda Hgb, Htc, üre ve kreatinin kadın hastalardan anlamlı derecede daha yüksek idi (sırasıyla p= 0,001, p=0,001, 0,043 ve 0,012) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Erkek ve Kadın Hastalardaki Ortalama Değerler

	Erkek	**Kadın**	**P**
Yaş	56,26±18,26	56,01±21,13	AD
Sistolik Kan Basıncı	131,64±30,89	125,68±24,34	AD
Diyastolik Kan Basıncı	79,78±18,28	78,50±16,88	AD
Nabız	85,17±14,03	98,94±94,57	AD
Ateş	36,53±0,82	36,72±0,76	AD
Wbc	11,65±12,30	11,26±11,17	AD
Crp	54,86±70,24	48,80±65,26	AD
Hgb	12,59±2,63	11,04±2,45	**0,001**
Htc	38,66±6,79	34,34±7,25	**0,001**
Üre	61,69±60,59	45,52±40,22	**0,043**
Kreatinin	2,07±1,65	1,12±1,23	**0.012**
AST	Median: 25,5 min-max: 7-1910	Median: 22,5 min-max: 7±2799	AD
ALT	Median: 20 min-max: 5±2830	Median: 17,5 min-max: 3±2787	AD
T.Bilirubin	0,94±0,44	0,96±0,48	AD
D.Bilirubin	0,51±2,03	0,56±1,25	AD
ALP	99,47±87,67	102,12±74,46	AD
ALB	4,07±0,80	4,55±3,83	AD

AD. Anlamlı değil

Aminotransferaz yüksekliği olan 53 hastanın 33' ü erkek olup yaş ortalaması 56,93±20,24 ve 20'si kadın olup yaş ortalaması 48,25±20,76 olarak hesaplandı (p= 0,14). Erkek hastaların 5' inde (%15,2) hipertansiyon saptanırken, hipertansiyon kadın hastalarda görülmedi. Bu gruptaki alkol kullanımı, diabetes mellitus tanısı ve cinsiyet dağılımı tablo 6 da gösterilmiştir. 53 hastanın 35'inde aminotransferaz yüksekliği için risk faktörü yoktur. Bu kişilerin ortalama ALT ve AST değerleri sırasıyla 51,14±25,69 ve 51,54±22,30 olarak hesaplandı.

Tablo 4-6: Aminotransferaz Değerleri Normal ve Yüksek Gruplarda Cinsiyet Dağılımı, Diabetes Mellitus Tanısı ve Alkol Kullanım Öyküsü

	ALT-AST normal n(%)	ALT-AST yüksek n(%)
Kadın	79(39,5)	31(15,5)
Erkek	69(34,5)	21(10,5)
Diabetes mellitus Olmayan	116(58)	43(10,5)
Diabetes mellitus Olan	31(15,5)	10(5)
Alkol Kullanmayan	144(72)	51(25,5)
Alkol Kullanan	4(2)	1(0,5)

Aminotransferaz yüksekliği olan 53 kişinin normal enzim değerleri olan hasta grubu ile karşılaştırılmalı değerlendirilmesi tablo 4-7'de görülmektedir. Aminotransferaz yüksekliği olan hastalarda t-bilirubin, d-bilirubin ve alkalen fosfataz değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0,021, 0,027 ve 0,006).

Tablo 4-7: Aminotransferaz Değerleri Normal ve Yüksek Gruplardaki Ortalama Değerler

	ALT-AST Normal	**ALT-AST Yüksek**	**P**
Yaş	57,04±19,12	53,66±20,68	AD
Sistolik Kan Basıncı	130,55±29,20	124,56±25,04	AD
Diyastolik Kan Basıncı	79,73±18,12	77,73±16,27	AD
Hipertansiyon	0,18±0,38	0,09±0,29	AD
Nabız	87±17,71	87,07±15,44	AD
Ateş	36,65±0,80	36,51±0,78	AD
Beden Kitle İndeksi	25,60±4,91	26,52±6,79	AD
Wbc	11,35±10,77	11,82±8,54	AD
Crp	48,80±47,72	61,87±58,41	AD
Hgb	11,85±2,62	12±2,78	AD
Htc	36,79±7,32	36,51±7,34	AD
Üre	52,98±44,87	58,39±50,63	AD
Kreatinin	1,74±1,23	1,36±1,22	AD
AST	21±7,44	289,79±211,65	**0,001**
ALT	17,15±8,81	290,90±254,64	**0,001**
T.Bilirubin	0,63±0,83	1,83±1,64	**0,021**
D.Bilirubin	0,28±0,67	1,25±3,06	**0,027**
ALP	86,71±47,25	140,07±132,16	**0,006**
ALB	4,02±0,7	3,94±0,72	AD

İleri yaş hasta grubunda aminotransferaz değerleri daha yüksek bulunmuştur. Multivariet regresyon analizinde AST ve ALT artışının yaş artışına bağımlı olduğu görülmüştür (sırasıyla, β=1,6 ve 1,28, p=0,046 ve 0,047). Sistolik ve diyastolik kan basıncı, hgb, hct, üre ve albumin değerleride yaş artışına bağımlı bulunmuştur (sırasıyla, β=0,4; 0,14; -0,03; -0,07; 0,76 ve -0,014; p=0,001; 0,02; 0,001; 0,003; 0,001 ve 0,001) (Tablo 8). Buna göre yaş artışı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ile üre değerleri artarken, hgb, hct ve albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmektedir.

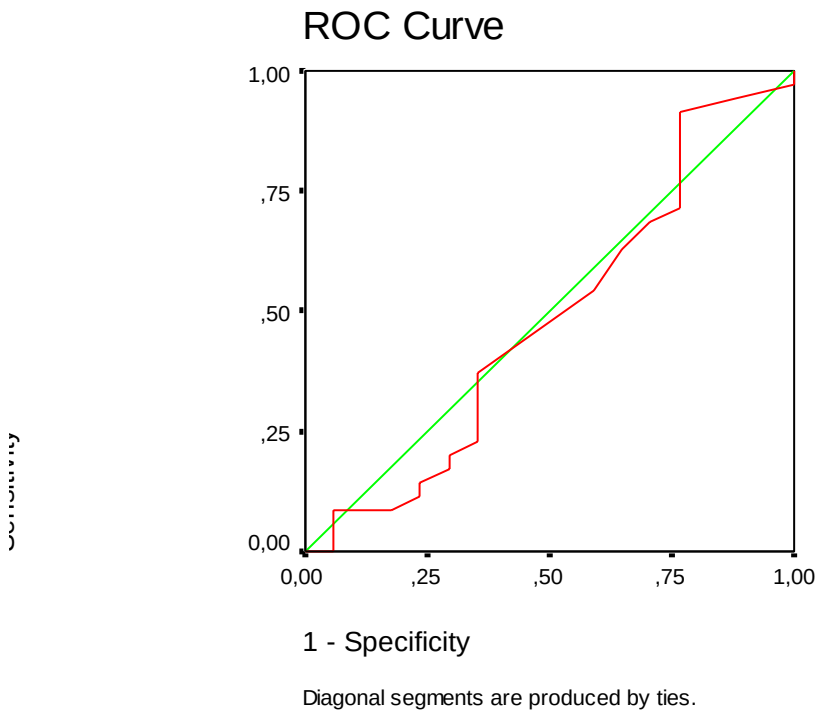
Tablo 4-8: Multivariet regresyon analizinde yaş artışına bağımlı değişkenler

	β	P
Sistolik K Basıncı	0,40	**0,001**
Diyastolik K Basıncı	0,14	**0,02**
Nabız	-0,007	0,90
Ateş	0,001	0,74
BKİ	0,05	0,16
Wbc	0,02	0,55
Hgb	-0,03	**0,001**
Htc	-0,07	**0,003**
Crp	0,35	0,16
Üre	0,76	**0,001**
Kreatinin	0,007	0,47
AST	1,6	**0,046**
ALT	1,28	**0,047**
T.Bilirubin	-0,004	0,63
D.Bilirubin	-0,005	0,46
ALP	-0,2	0,50
ALB	-0,014	**0,001**

Aminotransferaz yüksekliği olan grupta ortalama BKİ, enzim yüksekliği bulunmayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 26,52±6,79 ve 25,60±4,91, p=0.57). Ayrıca bu grupta diabet bulunan kişilerde BKİ diabet bulunmayanlardakinden daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, 28,75±4,27 ve 25,84±7,40, p=0,47). Tüm hastalar değerlendirmeye alındığında da DM hasta grubunda DM bulunmayanlara göre daha yüksek BKİ bulunmaktadır (sırasıyla, 27,33±4,46 ve 25,43±5,83, p=0,29).

Ayrıca tüm hastalar değerlendirmeye alındığında multivariet regresyon analizinde AST ve ALT yüksekliği BKİ artışına anlamlı derecede bağımlı bulunmuştur (sırasıyla, β=8,2 ve 9,3; p=0,046 ve 0,045).

ROC grafik analizi ile BKİ artışı aminotransferaz artışının belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulundu (Grafik 4-2).



Grafik 4-2: ROC grafik analizi: Aminotransferaz artışının belirlenmesinde BKİ artışı anlamlı (AUROC: :0,51; %95 CI:0,33-0,69)

Özgeçmişinde gastrointestinal sistem öyküsü olan 11 hastanın 3 'ünde peptik ülser, 3'ünde kronik hepatit B, 1'inde kronik hepatit C, 2 'sinde ülseratif kolit ve 3'ünde kolelityiazis bulunmakta idi (Tablo 4-9). Kronik hepatit bulunan hastalar ile 2 kolelityiazis tanısı olan hastalarda aminotransferaz yüksekliği saptandı.

Tablo 4-9: Gastrointestinal Sistem Öyküsü Bulunan Hasta Grubunda Etyoloji

Etyoloji	n
Peptik Ülser	3
HBV	1
HCV	2
Ülseratif Kolit	2
Kolelityazis	3

Aminotransferaz yüksekliği bulunan hasta grubunda ki acil polikliniğe geliş tanıları ve ALT ve AST değerleri tablo 4-10'da görülmektedir. Bunların 16'sında enzim yüksekliğine yol açan gastrointestınal sistem ve diğer sistem ile ilgili patolojiler saptanmıştır. Diğer hastaların sonuçları ise aminotransferaz yüksekliğine yol açmayan diğer sistem patolojilerine aittir.

Tablo 4-10: Aminotransferaz Yüksekliği Olan Hastalardaki Tanı Verileri

Hasta No	AST	ALT	TANI
1	58	44	Akut Batın
2	61	13	Akut Arteryel Tromboz
3	181	194	AML
4	175	220	İTP
5	1099	1963	A.Hepatit
6	59	5	A.Pnömoni
7	180	130	Hiperkalsemi
8	1910	2930	A.Hepatit
9	94	41	Akut Böbrek Yetmezliği
10	37	92	İleus
11	53	59	Akut Böbrek Yetmezliği
12	83	53	Strok
13	174	71	DİK
14	1483	1321	Pankreatit
15	7	75	Piyolonefrit
16	32	50	Akut Böbrek Yetmezliği
17	2799	2014	İskemik Hepatit
18	31	69	Strok
19	779	871	Pankreatit
20	95	54	Hipopotasemi
21	74	51	T.Hepatit
22	2746	2787	Hepatit
23	167	354	A.Kolesistit
24	247	66	A.Pankreatit
25	47	47	A.Kolesistit
26	35	47	Strok
27	38	79	Rektal Abse
28	48	41	GİS kanama
29	48	42	A.Kolestaz
30	53	104	A.Kolestaz
31	61	138	Derin Ven Trombozu
32	29	105	AML
33	66	101	AML
34	68	34	Akut Böbrek Yetmezliği
35	46	30	Miyokard Enfarktüsü
36	315	50	Miyokard Enfarktüsü
37	45	29	Miyokard Enfarktüsü
38	34	47	Akut Miyokartid
39	69	29	Miyokard Enfarktüsü
40	129	35	Miyokard Enfarktüsü
41	183	47	Miyokard Enfarktüsü
42	263	66	Miyokard Enfarktüsü
43	280	62	Akut Fibrilasyon
44	51	29	Akut Koroner Sendrom

45	46	106	A-V Blok
46	50	70	Perianal Abse
47	520	444	Pankreatit
48	30	42	Pankreatit
49	25	44	Piyolonefrit
50	30	49	Akut Böbrek Yetmezliği
51	34	50	Strok
52	43	27	GİS kanama
53	17	49	Strok

5. TARTIŞMA

Aminotransferaz yüksekliğinin araştırıldığı prevalans çalışmaları genelde kan vericilerinde veya obez yetişkinlerde yapılmış olup bu çalışmalar başka toplumlara ait çalışmalardır **(**26,27,28). Bu çalışmalardaki kişiler benzer özelliklere sahip oldukları için genel toplum verilerini tam olarak yansıtamamaktadırlar. Bu nedenle çalışmamızda acil polikliniğe başvuran hastalardan rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 200 hasta değerlendirilerek aminotransferaz yüksekliğinin prevalansı ve bu seviyeyi etkileyen etmenler araştırıldı.

Rutin olarak kan testlerinin 1/3'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmaktadır. Ancak bunların %1'inde karaciğer hastalıkları ile bağlantı kurulabilmektedir.

Amerika Hava Kuvvetlerindeki 19.877 kişide yapılan taramada 99 (%0,5) kişide yüksek alanin aminotransferaz seviyesi saptanmıştır (26). 99 hastanın 12'sinde etyoloji belirlenirken 87 hastada (%87.8) ALT yüksekliğinin sebebi açıklanamamıştır. Aminotarnsferaz yüksekliği bulunan 100 hastanın alındığı bir diğer çalışmada ise hastaların %48'inde fazla alkol tüketimi mevcut olup, %9'unda ALT veya AST yüksekliğinin etyolojisi belirlenememiştir (29).

20.050 kişinin dahil edildiği bir başka çalışmada ise aminotransferaz yüksekliğinin prevalansı %7,9 iken erkeklerde kadınlara göre daha sık bulunmuştur. (sırasıyla, %9,3 ve %6,6, p=0.002). Hastaların %31'inde aminotransferaz yüksekliğinin sebebinin fazla alkol tüketimi, kronik hepatit B veya C enfeksiyonu ve transferin satürasyon yüksekliğinin olduğu bildirilmiştir. Hastaların %69'unda ise aminotransferaz yüksekliğinin sebebi bulunamamıştır. Sebebi açıklanamayan aminotransferaz yüksekliğinde BMI, bel çevresinin genişliği, trigliserid ve açlık insülin düzeyleri ve düşük HDL düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aminotransferaz yüksekliği olan kadın hastalarda ise diabet ve hipertansiyon sıklığı bildirilmiştir (30).

Bizim çalışmamızda ise ALT veya AST ölçümü normalin üst sınırından yüksek olan değerler aminotransferaz yüksekliği olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 200 hastanın 53'ünde (%26,5) aminotransferaz yüksekliği saptanmıştır. Aminotransferaz yükseklik oranı erkeklerde %30 oranında mevcutken, bu oran kadınlarda % 22,2 olarak

bulunmuştur. Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubunda erkeklerin yaş ortalaması 56,93±20,24 iken, kadınlarda yaş ortalamasının 48,25±20,76 olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubundaki erkek hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı %15,2 iken enzim yüksekliği olan kadın hastalarda hipertansiyon saptanmamıştır. Aminotransferaz yüksekliği olan hasta grubunda sadece 1 hastada (%1,9) alkol tüketimi olduğu görülmüştür. Alkol tüketiminin ülkemizde az olması bu sonucu etkileyen önemli bir faktördür.

ALT yüksekliği olan 1124 hastanın 81'inde (%7,2) enzim yüksekliğinin nedeni belirlenemediği için biopsi yapılmış ve bunların 41'inde yağlı karaciğer ve 26'sında steatohepatit saptanmıştır. Kriptojenik hepatit vakalarının %82,7' si non alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Bu vakalar da ağır fibroz veya siroz görülen vakalarda belirgin yağlı dejenerasyon olduğu bildirilmiştir (31).

ALT yüksekliği olan ve biopsi uygulanmış 2 farklı çalışmanın birinde 100 hasta değerlendirilmiş ve %22 oranında NAYKH saptanmıştır (29). 149 hastanın dahil edildiği diğer çalışmada ise NAYHK oranı %56 olarak bulunmuştur (32).

Aminotransferaz yüksekliği olan hastalarda biopsi uygulanarak yapılan diğer çalışmalarda da NAYHK' ın en sık görülen histopatolojik bulgu olduğu bildirilmiştir (33).

15.676 gönüllü kan donöründe yapılan calışmada ise sebebi açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olan kişilerde obezite,geniş kalça ölçümü, dislipidemi, yüksek açlık insülin değerleri ve DM sık görülmüştür. Obeziteye bağlı gelişen insülin direncinde lipoliz artışına bağlı serbest yağ asidi hücum olmakta ve yağ asidi oksidasyonu yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda insülin direnci neticesinde trigliseritlerin karaciğerden atılmasını sağlayan beta lipo protein sentezi azalmaktadır.Böylece metabolize edilemeyen yağ asitleri karaciğerde depolanmakta ve NAYHK oluşumuna yol açmaktadır.

Günümüzde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, genel populasyonda %5, obez ve tip II diyabetus mellituslu hastalarda ise %25 -%75 e varan bir prevalans ile en yaygın karaciğer hastalığı olarak tanınmaktadır. Patofizyolojisi 2 adımdan oluşur.Birincisi, steatoza neden olan insülin rezistansıdır.İkincisi NASH ile sonuçlanacak şekilde lipid peroksidasyonu meydana getiren ve inflamatuar sitokinleri aktive eden oksidatif strestir (34).

Hafif aminotransferaz yüksekliği saptanmış olan 150 hastada yapılmış olan bir çalışmada hastaların %24'ünde etyoloji belirlenemediği için biyopsi yapılmış ve %39'unda interface hepatit ve piecemeal nekrozu saptanmıştır (33). Bu bulgu hafif aminotransferaz yüksekliklerinde de karaciğerde hasara yol açacak histopatolojik bulguların olabileceğini ve bilhassa fibrozis artışına yol açabilen ve toplumda en sık görülen NAYKH olasılığının araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda 200 hastanın 41'inde (%20,5) DM tanısı bulunmaktadır. Aminotransferaz yüksekliği olan 53 hastalık grupta ise 10 hastada (%.18,9) DM tanısı olduğu görülmüştür. Bu gruptaki DM tanılı hastalarda saptanmış olan aminotransferaz yüksekliği muhtemelen insülin resistansı neticesinde oluşan NAYKH'a bağlıdır.

Aminotransferaz yüksekliği olan grupta ortalama BKİ, enzim yüksekliği bulunmayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 26,52±6,79 ve 25,60±4,91, p=0.57). Ayrıca bu grupta diabet bulunan kişlerde BMI diabet bulunmayanlardakinden daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, 28,75±4,27 ve 25,84±7,40, p= 0,47). Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi değerlendirmeye alınan bu gruptaki hastaların sadece 20'sinde BKI'in hesaplanmış olmasıdır.

Tüm hastalar değerlendirmeye alındığında ALT ve AST yüksekliği BKİ artışına anlamlı derecede bağımlı bulunmuştur (sırasıyla,β=8,2 ve 9,3; p=0,046 ve p=0,045). ROC grafik analizi ile de BKİ artışı aminotransferaz artışının belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu(AUROC: 0,51; %95 CI:0,33-0,69). Ayrıca DM hasta grubunda DM bulunmayanlara göre daha yüksek BMI bulunmaktadır (sırasıyla, 27,33±4,46 ve 25,43±5,83, p=0,29). Obez ve tip II diabetli hastalarda NAYKH görülme prevalansının % 75' e varan değerlerde olduğu düşünülürse DM olan hasta grubunda BKI'nın daha yüksek olması bu hasta grubunda saptadığımız aminotransferaz yüksekliğinin NAYKH'a bağlı olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Ancak bizim çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktör hastalarda bir kez ölçüm yapılmış olmasıdır. Kontrol verilerinin olmaması olası laboratuar ölçüm hatalarının saptanmasını ve acil polikliniğe başvuran hastalarda aminotransferaz yüksekliğine yol açabilecek kas travmasına bağlı yüksekliklerin dışlanmasını güçleştirmektedir. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada 1 kez aminotransferaz yüksekliği saptanmış olan kişilerin 6 aylık periyottaki kontrollerinde aminotransferaz yüksekliğinin hastaların 1/3'ünde persistan,

1/3'ünde intermittan karakterde olduğu ve diğer 1/3 hastada ise sadece 1 kez ALT veya AST'nin yüksek olduğu görülmüştür (35).

Karaciğer hastalıklarının takip ve tedavisinde aminotransferaz değerlerinin doğru değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Normal ALT'nin üst sınırının belirlenmesinde ALT'yi etkileyecek risk etmenleri taşımayan kişilerde yapılan araştırmalar önem taşımaktadır. Kan vericilerinde yapılan çalışmaların çoğu şehir merkezinde yaşıyan genç-orta yaş kişilerden oluştuğu için normal toplum verilerini tam anlamıyla yansıtamamaktadır. Bazı çalışmalarda ALT'nin üst sınırı belirlenmiştir**.**

İtalya'da 7044 hastanın dahil edildiği bir retrospektif kohort çalışmada ALT yüksekliği için risk faktörü bulunmayan kişiler ile hafif ALT yüksekliği bulunan kişilerdeki değerler anti HCV pozitifliği saptanan ve HCV viremi nedeniyle biopsi uygulanan kişilerdeki değerler ile karşılaştırılmıştır. ALT yüksekliğinin beden kitle indeksi (BKİ) ile bozulmuş lipid ve karbonhidrat metabolizma parametreleri ile korele olduğu görülmüştür. ALT'nin üst sınırı erkeklerde 30 U/L ve kadınlarda 19 U/L olarak daha önceki değerlere göre belirgin daha düşük bulunmuştur..

Tokat ilinde yapılan ALT yüksekliğine neden olan etmenlerin araştırıldığı prevalans çalışmasında 1095 kişi rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir.. 1095 kişinin 217'sinde ALT düzeyini etkileyecek herhangi bir risk etkeni saptanamamış ve bu kişler sağlıklı katılımcılar olarak değerlendirilmiştir. ALT düzeyi tüm katılımcılarda AST, beden kitle indeksi, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile korele bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan ALT kitinin üst sınırının 55 U/L olduğu bildirilmiş ve çalışmada saptanan ALT'nin üst sınırının günümüzde kullanılan değerlere yakın olduğu bildirilmiştir (36).

Bizim çalışmamızda da tesadüfi olarak çalışmaya dahil edilmiş ve aminotransferaz değerleri ile bu değerleri etkileyen etmenler araştırılmıştır. Her ne kadar gerçek toplum değerlerini tam anlamıyla yansıtmakta yeterli verilerimizin olmadığı düşünülsede hasta grubumuzda çeşitli yaş grubunda kişilerin olması ve bulguları etkileyecek kronik ağır sistemik hastalıklarının bulunmaması nedeniyle çalışmamızda 37 kişide aminotransferaz yüksekliğini açıklayacak risk etkenin olmaması nedeniyle bu hastalarda saptanan ortalama değerler önem taşımaktadır. Tüm hastalardaki ALT ve AST için ortalama değer sırasıyla 19 (min-max.değer: 5-2830) ve 24 (min-max.değer: 7-2799) iken risk faktörü taşımayan aminotransferaz yüksekliği bulunan gruptaki ortalama

değer±SS ALT için 51,54±22,30 ve AST için ise 51,14±25,69 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler günümüzde kullanılan değerlere yakın bulunmuştur.

Aminotransferazlardan tek başına AST yüksekliği extrahepatik bir tabloyu düşündürmelidir. İzole AST yüksekliği yapan nedenler arasında; miyokard infark infarküsü, perikardit, pulmoner tromboembolizm, adale hastalıları, hemolitik hastaklıklar, ağır fiziksel aktiviteler ve diğer(şok, intestinal infeksiyonlar, akut pankreatit, hipotiridi, heparin kullanımı) bulunmaktadır. Bizim 4 hastamızda izole AST yüksekliği bulunmaktadır. Tanıları ise akut arteryel tromboz, akut pnömoni, akut böbrek yetmezliği ve gastrointestinal kanamadır.

ALT ve AST düzeylerinin 50-100 kat gibi (1000 IU/L üstü) aşırı derecede artması ilaclar, phalloidin ve karbontetraklorür gibi hepatotoksik maddelere maruz kalma, akut viral hepatit, iskemik hepatit ya da şok karaciğeri tablolarında ortaya çıkmaktadır. Bu gruptaki olguların ilaç kullanımı, kimyasal maddelere ve mantar zehirlenmesine maruz kalma açısından ısrarlı sorgulanması gerekmektedir. İskemik hepatik hasar, myokard infarktüsü, aritmiler, ağır kalp yetersizliği, sepsis, geniş yanıklar, ısı çarpması gibi ciddi tablolara eşlik eder. Ayrıca rabdomiyolizis, akut kolanjit ve hepatik travmada aşırı aminotransferaz artışına yol açan diğer sebepler arasında bulunmaktadır(37). Aminotransferazlar çok hızlı ve ani olarak aşırı derecede yükselir, genellikle bir hafta içinde normale döner. Birlikte LDH'nın yükselmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Aminotransferaz yüksekliği ilaç ve kimyasal maddeye bağlı karaciğer hasarlarında iskemik hepatit ve akut viral hepatitlere göre daha uzun süre yüksek olarak devem eder. Bizim vakalarımızdan 4 hastamızın aminotransferazları 1000 ve üzerine çıkmıştır. 3 hasta akut hepatit, 1 hasta pankreatit ve 1 hasta iskemik hepatit tanısını almıştır.

Orta derecede aminotransferaz artışına yol açan hastalıklar arasında viral hepatitler dışı; enfeksiyon hastalıkları, metabolik hastalıkları, sistemik hastaliklar ve maligniteler bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda 53 aminotransaminaz yüksekliği olan hastanın 16' sında enzim yüksekliğine yol açan gastrointestinal sistem ve diğer sistem ile ilgili patolojiler saptanmıştır. Geri kalan 37 hastada aminotransferaz yüksekliğine yol açan risk faktörü belirlenememiştir. hastada diğer sistem patolojilerine bağlı AST ve ALT yüksekliği tespit edildi.

Sistemik hastalıklarından kardiak hastalıklar da hepatik kan akımını engellediğinden karaciğer zedelenmesi kaçınılmazdır.Karaciğer aldığı kanın 2/3ünü portal ven kanalıyla almaktadır.Sol kalbi ilgilendiren hastalıklar hipotansiyon, hipoperfüzyon olmadıkca karaciğer bulgusu vermez.ALT,AST normalin 200 katı artabilir.İskemik hepatit genellikle subklinik seyreder ve gözden kaçar.Devam eden bir iskemide ise kalıcı hatta fulminan karaciğer hasarı oluşabilir.Şok (sepsis, travmatik, vb), dehidratasyon, kanama, sıcak çarpması, sepsis, poliarteritis nodasa, aterosklerozis, dissekan aort anevrizması, bakteriyel endokardit, hepatik arter bağlanması ve yanıklarda da akut iskemik tablo oluşabilir**.** Bizim çalışmamızda da kardiak hastalıklara bağlı serum transaminaz artışı olan 10 hastamızda düşünülmüştür.

AST ve ALT düzeyindeki hafif artışlar geçici veya benign karakterde olabileceği gibi ciddi karaciğer hasarının göstergesi de olabilir. Diabetes mellitus, konjestif kalp yetersizliği, tiroid disfonksiyonu gibi diğer sistemik hastalıklar da aminotransferaz yüksekliğine yol açan karaciğer dışı etkenlerdir (1).

Karaciğer hastalıkları batı ülkelerinde önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıklar arasında bulunmaktadır. Amerika'daki 45 -64 yaş arası ölüm nedenleri arasında 7. sırada yer almaktadır(38). Bu nedenle hafif alanin aminotransferaz yüksekliklerini ciddi karaciğer hasarının göstergesi olacağı göz önünde bulundurularak ileri tetkikler planlanmalı ve karaciğer hasarını gösterebilecek diğer non invaziv tanı yöntemleri geliştirilmelidir.

Hafif aminotransferaz yüksekliği saptanmış olan 150 hastada yapılmış olan bir çalışmada hastaların %24'ünde aminotransferaz yüksekliğinin etyolojisi belirlenememiştir. Bu % 24 hastanın yapılan karaciğer biopsisinde %39'unda interface hepatit ve piecemeal nekrozu saptanmıştır. Bu kriptojenik hepatiti olan hastalarda biyopsilerinde interface hepatit bulgularının olması düşündürücü olup hafif aminotransferaz yükseklikleri̇nde de takibini gerekli olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise aminotransferaz yüksekliği buluna 53 hastanın 37'sinde (% 69,8) risk faktörü saptanamamıştır. Ancak bu hastalarda da alanin aminotransferaz yükseklikleri̇nin ciddi karaciğer hasarının göstergesi olacağı düşünülürse ileri tetkikler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Uygun A., Polat Z.Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalılar; Güncel Gastroenteroloji 13/4

2. Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: use and misuse. Gastroenterologist 1998; 6: 34-43.

3. 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

4. Akın G., Pekgöz E., Gökhun H.İ. (1992).Karaciğer. İstanbul.

5. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-1271.

6. Erol Ç.(2008); Gastroenteroloji;(1.Basım) Ankara: MN Medikal-Nobel Tıp Kitap Sarayı.

7. Dolar E.(2005). İç Hastalıkları.(1.basım) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi.

8. Henry Dancygier and Jason N.Roagart; Approach to the Patient with Abnormal Liver Enzymes; 2010; page:533-47

9. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. Clin Chim Acta 1997;257:133-140.

10. Wolf PL. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. Arch Pathol Lab Med 1978; 102:497-501.

11. Sebati ÖZDEMİR; Rutin Karaciğer Testleri; Nobel Medicus; 2008.

12. 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.

13. Betro MG, Oon RC, Edwards JB. Gamma-glutamyl transpeptidase in diseases of the liver and bone. Am J Clin Pathol 1973; 60:672-678.

14. Walker FB 4th, Hoblit DL, Cunningham FG, Combes B. Gamma glutamyl transpeptidase in normal pregnancy. Obstet Gynecol 1974; 43:745-749.

15. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. Lancet 1971; 2:376-377.

16. Keeffe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. Dig Dis Sci 1986; 31:1056-1061.

17. Tavill AS, Craigie A, Rosenoer WM. The measurement of the synthetic rate of albumin in man. Clin Sci 1968; 4: 1-28

18. .Sperling R, Furie BC, Blumenstein M, Keyt B, Furie B. Metal binding properties of gamma-carboxyglutamic acid. Implications for the vitamin K-dependent blood coagulation proteins. J Biol Chem 1978; 253: 3898-3906.

19. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. Blood 1990; 75: 1753-1762

20. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 439-445.

21. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. Semin Liver Dis 1996;16: 349-355

22. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646-649

23. J.K.Limdi, G.M.Hyde ; Evaluation of abnormal liver function tests;Postgrad Med J 2003; page: 307-312

24. Guilherne H.M.Oliveira, Gillian C.Nesbitt, Joseph G.Murphy MD; Mayo Clinic Medical Manual;2010,page:323-26

25. Mark H.Beers, M.D and Robert Berkow, M.D; The Merk Manual of Diaognosis and Therapy ; 2002;page:344-390

26. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanin aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. Dig Dis Sci 1993;38:2145-50.

27. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. J Pediatr 2000;136:727-33

28. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy : The Dionysos Study. Hepatology 1994;20:1442-9.

29. Katkow WN, Friedman LS, Cody H, et al. Elevated serum alanin aminotransferase levels in blood donors ; the contribution of hepatitis C virus. Ann Intern Med 1991;115:882-4.

30. Jeanne M. Clark, M.D., M.P.H, Frederick L. Brancati, M.D., and Anna Mae Diehl, M.D. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United states. The American Journal of Gastroenterology.2003;960-67

31. Daniel S, Ben –Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkekl M. Prospective evulation of unexplanied chronic liver transaminase abnormalities in asymtomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol 1999;94:3010-4.

32. Hunltcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. Scand J Gastroenterol 1986;21:109-13.

33. U. L. Mathiesen, L. E. Franzein, A. Fryden, U. Fober& G. Bodemar. The clinical significance of slightly to moderately ıncreased liver transaminase values in asymptomatic patients. Scand J Gastroenterol 1999:85-91.

34. Dr.Arthur J. McCullouh .Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hakkında güncelleme. J Clin Gastroenterol 2002;34(3):255-262

35. Friedman LS , Dienstag JG, Watkings E, et al. Evalution of blood with elevated serum alanin aminotransferase levels. Ann Inten Med 1987;107:137-4.

36. B. Yıldırım, S. Şahin, Y. Aktürk, Ş. Barut, Y. Bulut, F. Özuğurlu, G.Yenişehirli, B. Öztürk, I.Şahin, İ. Etikan, İ. Çetin,H. ÖZYURT,Ö.Atış, A. Akbaş, M. Özdemir, M. Murat Fırat. Normal alanin aminotransferaz seviyesi ve bu seviyeyi etkileyen etmenler : Tokat prevalans çalışması. Akanemik Gastroenteroloji Dergisi . 2009:77-81.

37. .H.Dancygier and J. N. Rogart. Approach to the patient with abnormal liver enzymes. Clinical Hepatology.2010;533-47

38. Death and death rates in the United States , 1997. National Vital Statistics Reports 1999.

EKLER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP AD

Dr.Elif DEĞİRMENCİ

Hastanın Protokolü:

Adı: **Soyadı:**

Yaşı:

Adres/Tel:

Şikayet:

Öykü:

Özgeçmiş:

Kullandığı İlaçlar:

Alışkanlıklar: **Sigara:** **Alkol:**

Vitaller: **TA:** **Nabız:** **DSS:** **Ateş:** **SaO2:**

Body Max İndeksi (BMI):

Fizik Muayene:

Laboratuvar:

Görüntüleme:

Sonuç: