

**KARACIĞER FONKSİYON
TESTLERİ BOZUK OLAN
ÇOCUK**

Prof. Dr. Yeşim ÖZTÜRK

21 Eylül 2019, Bakü



Plan

- Biyokimyasal testlerin kaynağı, anlamı
- Ayırıcı tanı
- Karaciğer hastalıkları ile testlerin ilişkisi
- İki olgu

Karaciğer



- Çok işlevli bir organ, birçok enzimi yüksek konsantrasyonda barındırır.

Karaciğer fonksiyon testleri:

ALT, AST, AP, GGT, 5'-nükleotidaz, bilirübin, albumin, PT, INR, glukoz..

Karaciğer fonksiyon testleri

- Sağlıklı karaciğerde bozuk bulunabilir.

- Normal olması, karaciğerin sağlam olduğu anlamına gelmeyebilir
(örnek: kompanse siroz)



- Nedeni göstermez, sadece karaciğerde etkilenme olduğunu bildirir.

- Testlerin hepsi karaciğere özgü değildir.

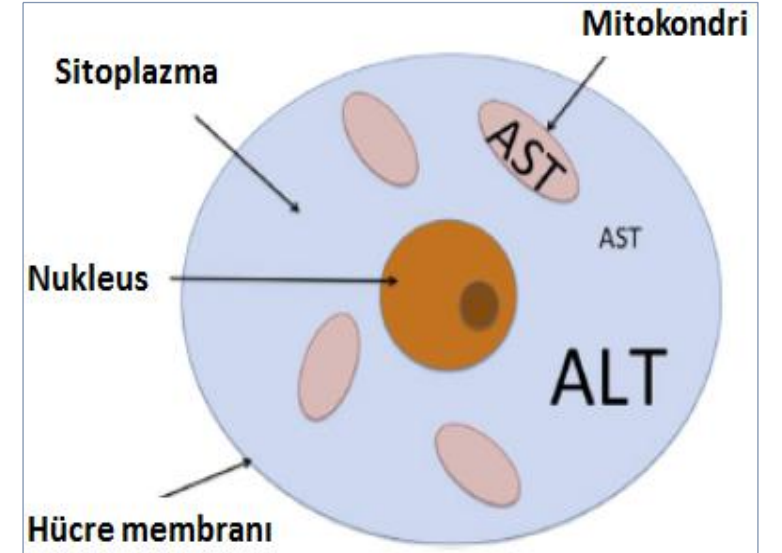
- Testlerin bozukluğunun klinik önemi, bireysel olarak değerlendirilmeli

Karaciğer fonksiyon testleri

- Hepatosellüler hasar** : ALT, AST, AP, bilirübin
- Safra akımı veya kolestazla ilişkili** : AP, GGT, 5'-nukleotidaz, bilirübin, safra asitleri
- Karaciğerin sentez fonksiyon testleri** : Serum albümin, PT, PTT, INR, Faktör VII, V
- Karaciğer metabolizması testleri** : Total bilirübin, amonyak
- Karaciğerde fibrozis için testler** : Hiyaluronat, tip IV kollajen, prokollajen III, laminin, FibroTest, FibroScan

Transaminazlar

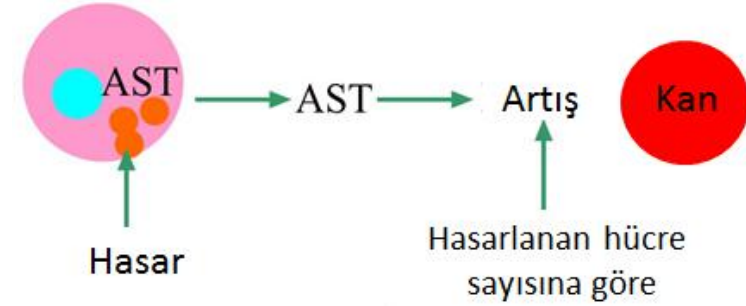
- Enzim yüksekliği derecesiyle karaciğer hasarı arasında direkt ilişki yok
- ALT řiřmanlarda ve erkeklerde daha y¼ksek.
- ALT en y¼ksek konsantrasyonda karaciđerdedir.
- **AST > ALT** = Wilson hastalığı, yağlı karaciğer, kronik Hepatit C
- **AST/ALT >5** ve **ALT hafif y¼ksek** → karaciğer dışı organ hasarı



Transaminazlar

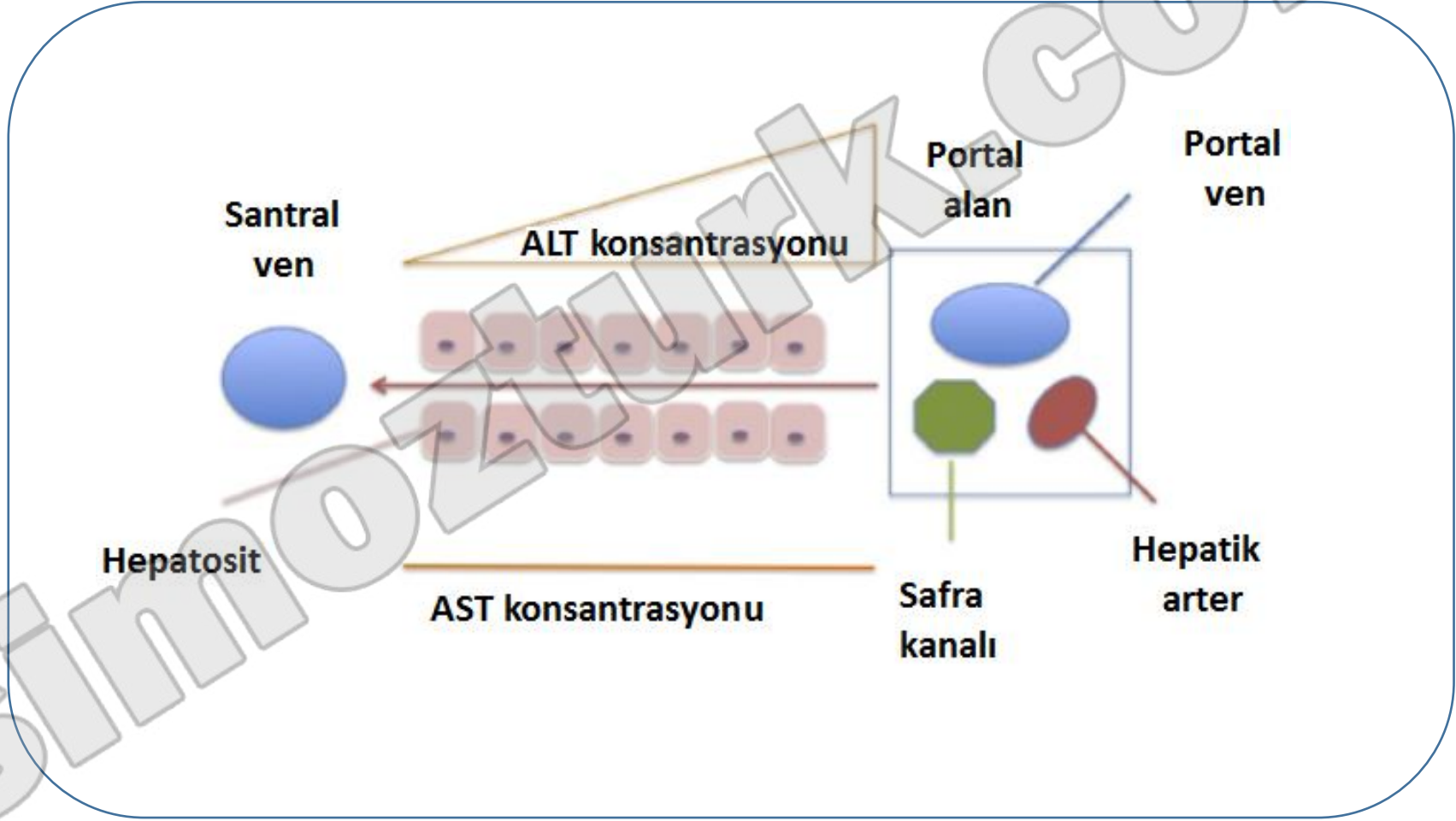
AST, birçok dokuda sitozolde ve mitokondride yüksek konsantrasyonlarda bulunur

Karaciğer
Kalp kası
İskelet kasları
Böbrek
Beyin
Pankreas
Akciğer
Lökosit
Eritrosit



İzole yüksek AST nedenleri:

- Hemoliz
- Akut rabdomiyoliz
- Miyopatiler
- Miyokardiyal hastalıklar
- Yeni yapılmış aşırı fiziksel aktivite

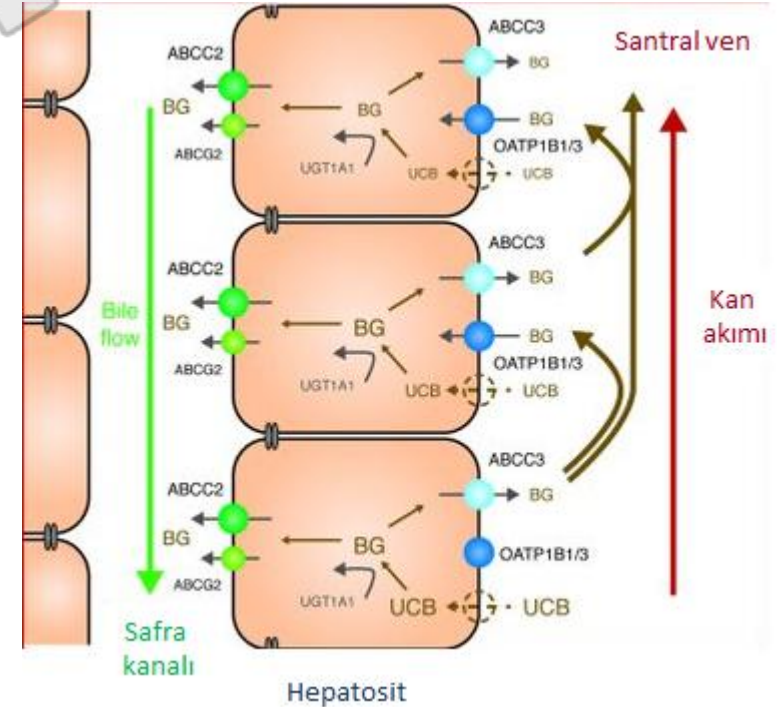


Transaminazlar

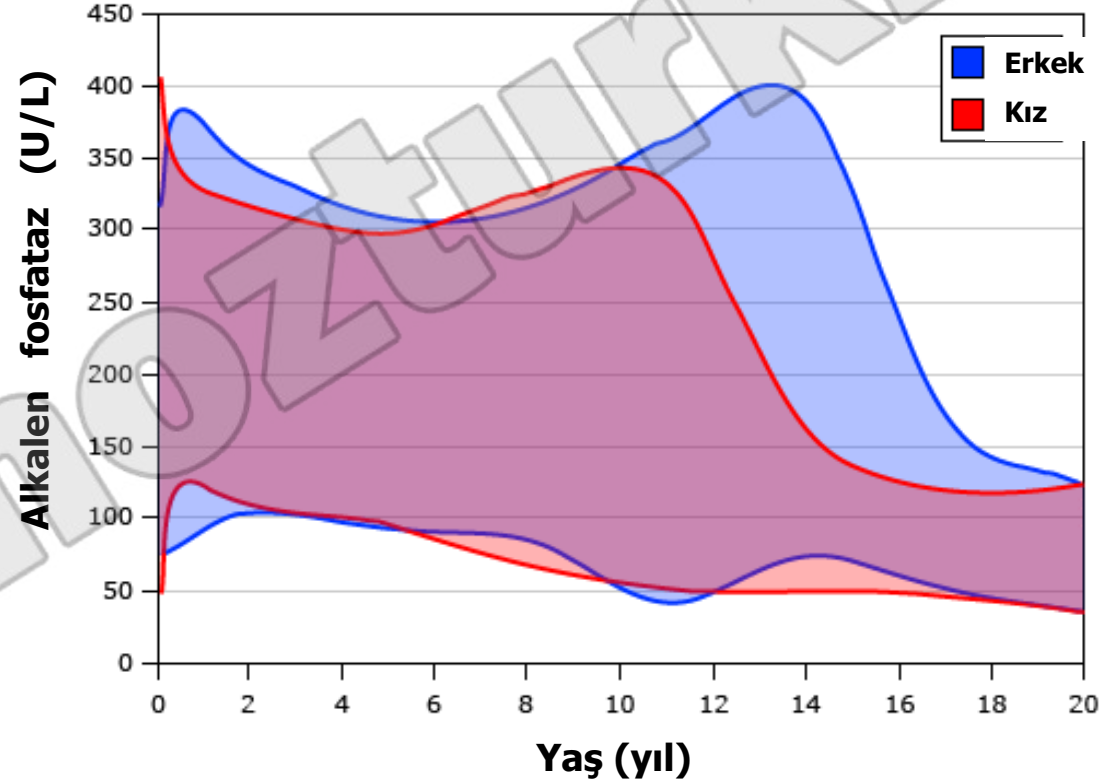
- Kronik karaciğer hastalığında ALT daha çok ↑
- AST/ALT oranı ↑ → fibroziste ilerleme
- AST/ALT oranı >1 = Siroz
- Artmış fibrozis ve siroz → Trombositopeni
 - × Karaciğerde trombopoietin yapımı ↓
 - × Portal hipertansiyona bağlı splenomegali → trombositlerin dalakta sekestrasyonu

Alkalen fosfataz (lar)

- Hepatositlerin kanaliküler membranında,
- Osteoblastların membranında,
- İnce bağırsakların fırçamsı kenarlarında,
- Böbreğin proksimal tübülünde,
- Plasentada
- Beyaz kan hücrelerinde bulunur.



Yaşla serum AP düzeyleri değişimi



Serum ALP normal aralığı

	Erkek	Kız
4 yaş	149-369 U/L	169-372 U/L
5 yaş	179-416 U/L	162-355 U/L
6 yaş	179-417 U/L	169-370 U/L
7 yaş	172-405 U/L	183-402 U/L
8 yaş	169-401 U/L	199-440 U/L
9 yaş	175-411 U/L	212-468 U/L
10 yaş	191-435 U/L	215-476 U/L
11-12 yaş	185-562 U/L	178-526/133-485 U/L
13 yaş	182-587 U/L	120-449 U/L
14 yaş	166-571 U/L	153-362 U/L
15 yaş	138-511 U/L	75-274 U/L
16 yaş	102-417 U/L	61-264 U/L
17 yaş	69-311 U/L	17-23 yaş 52-144 U/L
18 yaş	52-222 U/L	24-45 yaş 37-98 U/L

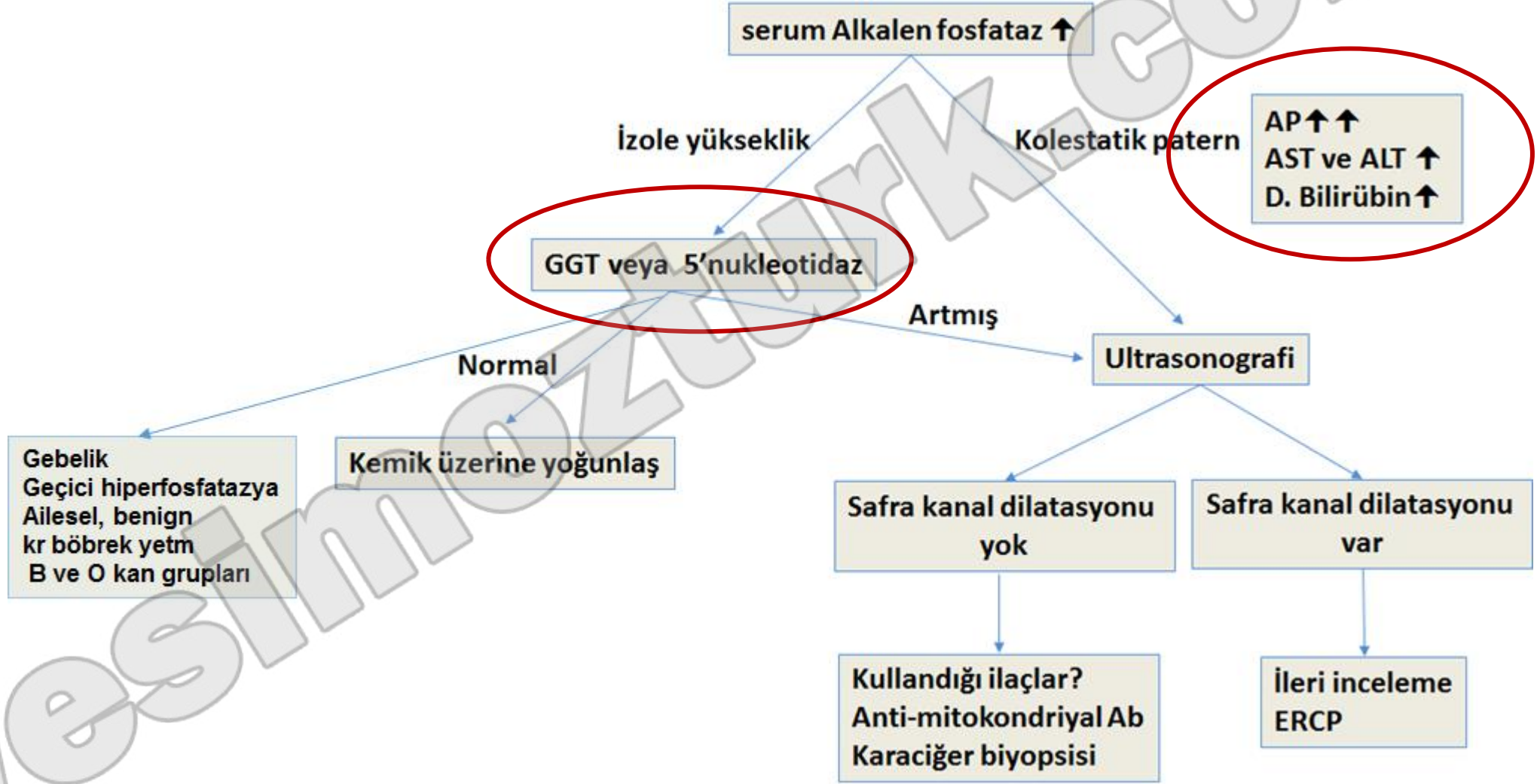
Alkale fosfataz

- Erişkinde total alkale fosfataz aktivitesinin **yarısı kemik kaynaklı**
- Yarılanma ömrü bir hafta
- Kan grubu 0 ve B olanlarda, yağlı öğün sonrası AP düzeyi ↑
- Kan örneği 4 saat bekletildiğinde ölçülen AP %5-10 ↑

Asemptomatik bir çocukta AP ↑;

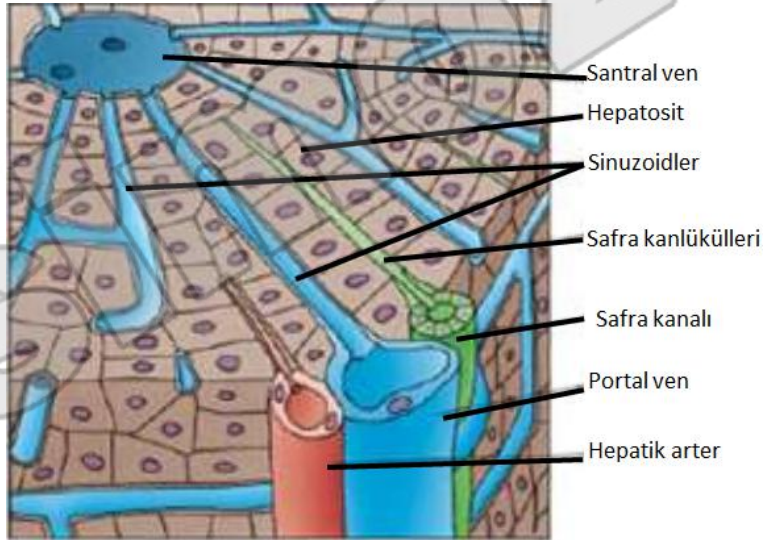
- Önce yaşa göre normal aralıkta değerlendirilmeli
- Test tekrar edilmeli

- Yüksek AP ayırıcı tanısında izoenzimler bakmak yerine GGT, 5'nükleotidaz gibi diğer enzimlere bakmak daha kolay bir yol
- **Kronik AP yüksekliğinde;**
 - # Kolestaz
 - # Hepatosellüler Hastalık: viral hepatitis..



Alkalen fosfataz

Karaciğer hastalığı	Aminotransferazlar	Alkalen fosfataz
Hepatosellüler	↑↑	↑
Kolestatik	↑	↑↑



- Hepatositin kanaliküler membranı harap olduğunda ALP kanaliküler membrandan bazolateral (sinüzoidal) yüzeye kayar ve seruma sızar.
- ALP'nin artışının nedeni safraya akamaması değil hepatositte mRNA dönüşümünün artmasıdır. Bunu yapan safra asitleridir. Enzimin sentezini de uyarmakta böylece sinuzoide yani dolaşıma geçişini arttırmaktadır.

Alkalen fosfataz

- Hepatosit hasarında, AP normal üst limitin **üç katından az** yükselir.
- Orta dereceli yükseklikler non-spesifiktir:
 - viral hepatitler,
 - kronik hepatitler,
 - konjestif kalp yetmezliği,
 - karaciğerin infiltratif hastalıklarında görülür.
- Serum ALT/AP
 - < 2 kolestatik hastalık
 - > 5 hepatosellüler hastalık
 - = 2-5 kolestatik ve hepatosellüler hastalık

Gama-glutamilttransferaz (GGT)

Birçok dokuda hücre membranında bulunur:

- **Karaciğer**
- Proksimal renal tübül
- Pankreas
- İnce bağırsak
- Dalak

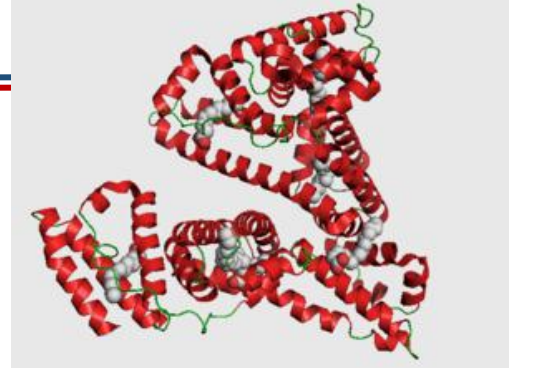


Karaciğer dışı GGT ↑ nedenleri:

- Diabetes mellitus
- Hipertiroidi
- Kr. obstrüktif Akciğer hast.
- Böbrek yetmezliği
- Barbitüratlar
- Fenitoin

Albumin

- Başlıca serum proteini
- Sadece karaciğerde ER'da 150 mg/kg/g sentezlenir.
- Yarılanma ömrü 20 gün
- Kronik karaciğer hastalıklarında ↓
- Enfeksiyonlar ve otoimmün hepatitte albümin ve globülinler ↑
- Hipoalbuminemi karaciğer hastalıklarına özel değildir:
 - Malnutrisyon
 - Protein kaybettiren enteropati
 - Kronik enfeksiyonlar
 - Nefrotik sendrom'da da serum albümini düşer.



Koagülasyon faktörleri

- Karaciğer hastalıklarında hemostaz bozuklukları sıktır:

Koagülasyon faktörlerinin karaciğerde sentezi ↓ (faktör V, VII, IX, X, XI, prothrombin, fibrinojen)

K vitamini eksikliği (yetersiz alım veya malabsorpsiyon, disfibrinojenemi)

- Protrombin zamanı (PT), Faktör I, II, V, VII ve X'nin tek ya da birlikte eksikliğinde uzar.
- PT uzaması karaciğer hastalıklarına özgü değildir.

Konjenital faktör eksiklikleri


DIC

Malabsorpsiyon

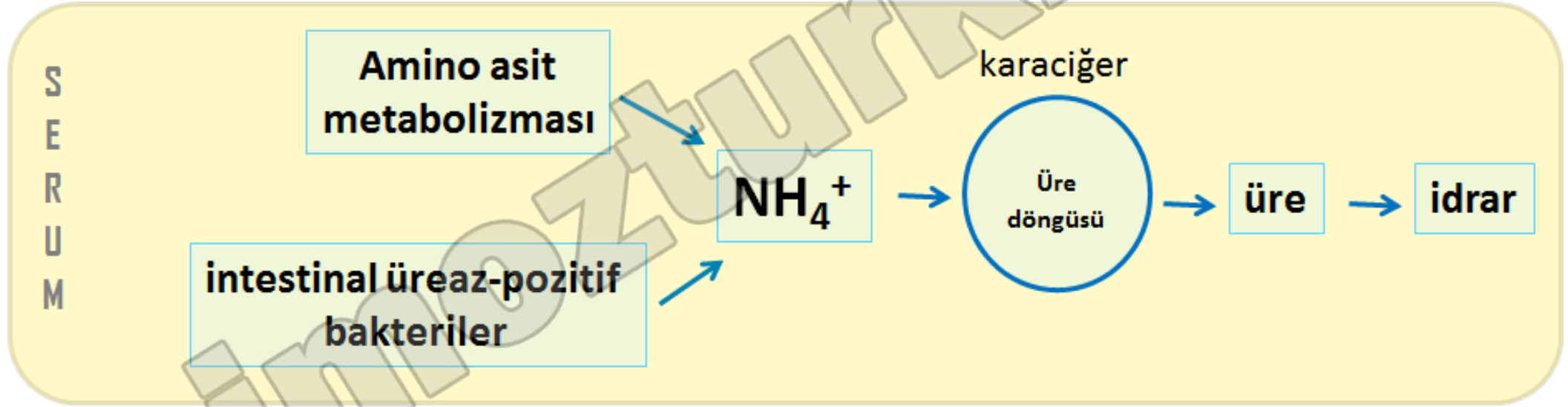
İlaçlar

- PT kronik karaciğer hastalığı için duyarlı bir test değildir !
- PT akut karaciğer yetmezliği olgularında yüksek prognostik değere sahip
- Faktör VIII aktivitesi

Bilirübin

- Konjuge hiperbilirübinemi >%20 total bilirubin  hepatobiliyer hastalık
- İdrarda bilirübin + (koyu renkli idrar)
- Sarılığı olmayan akut karaciğer hastalığında fulminan karaciğer yetmezliği riski yoktur.
- Bilirübin arttıkça karaciğer yetmezliği riski artar.
- Serum bilirubin düzeyi akut karaciğer hastalıklarında prognoz göstergesidir.

Amonyak



- Yaygın karaciğer hastalığı hiperamoneminin ana nedenidir. Organik asidemiler, üre siklus enzim defektleri...
- Açlık serum seviyeleri bakılması daha doğru sonuç ✓

Amonyak- normal deęerleri

- Preterm yenidoęanlar: 50-150 μ M
- Term yenidoęanlar : 50-75 μ M
- Eriřkinler : <50 μ M

Karaciğer enzimleri ↑

Karaciğer dışı

Kas hastalıkları **CPK, LDH**
Kalp hastalıkları (**Ekokardiografi**)
Tiroid hastalıkları (**T₃, T₄, TSH**)
Çölyak hastalığı (**Doku transglutaminaz Ab**)
Adrenal yetmezlik (**serum elektrolitleri, kortizol..**)

Karaciğer ilişkili

AST ve ALT ↑↑
AP normal veya ↑
GGT normal veya ↑
D. bilirubin normal veya ↑

- Viral, bakteriyel, parazitik seroloji
- TORCH, Hepatit belirleyicileri
- İlaç, bitkisel ürün öyküsü
- Toksikoloji taraması (asetaminofen dahil)
- Seruloplazmin
- Kan şekeri, kan gazı, lipit profili (GDH)
- ANA, ASMA
- Ferritin ve demir saturasyonu
- Serum α1-antitripsin düzeyi
- Ultrasonografi

Karaciğer biyopsisi

Can B., 21 aylık, Erkek, İzmir

8 Haziran 2018: Çocuk Acil

3 gündür yüksek ateş, normal fizik muayene bulguları

* WBC	6.2	10 ³ /μL
NEU%	%
LYM%	%
MONO%	%
BASO%	%
EOS%	%
NEU#	10 ³ /μL
LYM#	10 ³ /μL
MONO#	10 ³ /μL
EOS#	10 ³ /μL
BASO#	10 ³ /μL
* RBC	4.46	10 ⁶ /μL
↓ * HGB	12.1	g/dL
↓ * HCT	36.6	%
MCV	82.2	fL
MCH	27.2	pg
MCHC	33.1	g/dL
↑ RDW	14.4	%
* PLT	204	10 ³ /μL
MPV	7.6	fL

* Glukoz	84	mg/dL	60	100
* Üre Azotu (BUN)	12.3	mg/dL	5	18
* Kreatinin	0.20	mg/dL	0,16	0,39
* Ürik Asit	3.64	mg/dL	3,5	7,2
↑ * Aspartat aminotransferaz (AST)	408	U/L	15	60
↑ * Alanin aminotransferaz (ALT)	398	U/L	13	45
* Gamma glutamil transferaz (GGT)	10	U/L	1	39
* Alkalen fosfataz (ALP)	90	U/L	82	383
↑ * Laktat dehidrogenaz (LDH)	1865	U/L	180	360
* Albumin	4.70	g/dL	3,8	5,4
* Total Bilirubin	0.32	mg/dL	0,3	1,2
* Direkt Bilirubin	0.06	mg/dL		
İndirekt Bilirubin	0,26	mg/dL		
↓ Sodyum	138	mmol/L	139	146
* Potasyum	4.86	mmol/L	4,1	5,3
Klorür	105	mmol/L	98	107
* Kalsiyum	9.73	mg/dL	9	11
* Fosfor,inorganik	4.68	mg/dL	4,5	6,7
* Magnezyum	0.86	mmol/L	0,73	1,06
* CRP	0.5	mg/L	0,2	5

Can B., 21 aylık, Erkek

8 Haziran 2018: Çocuk Acil

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
↓ * APTT(Tam Kan)	25.2	sn	30,6	39,9
* INR(Tam Kan)	1.0		0,8	1,2
			Verilen referans aralığı ilaç hastalar içindir.	
* PT(Tam Kan)	12.0	sn	11,2	14,4

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
↑ * Amonyak(Plazma)	96.0	µg/dL	27	90

Can B., 21 aylık, Erkek

11 Haziran 2018: Çocuk Enfeksiyon polikliniği

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler
↑ * Aspartat aminotransferaz (AST)	467	U/L	15 60
↑ * Alanin aminotransferaz (ALT)	443	U/L	13 45
* Gamma glutamil transferaz (GGT)	11	U/L	1 39
* Alkalen fosfataz (ALP)	101	U/L	82 383
* Albumin	4.82	g/dL	3,8 5,4
* Total Bilirubin	0.43	mg/dL	0,3 1,2
* Direkt Bilirubin	0.05	mg/dL	
İndirekt Bilirubin	0,38	mg/dL	
* CRP	0.5	mg/L	0,2 5

Parametre Adı	Sonuc
Anti-EBV EBNA1 IgG	NEGATİF
EBV VCA IgM	NEGATİF
EBV VCA IgG	POZİTİF

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler
* Anti-CMV IgM	NEGATİF	Index	NEGATİF
* Anti-CMV IgG	NEGATİF	AU/mL	
		Pozitif: ≥ 6 AU/mL	

Can B., 21 aylık, Erkek

16 Temmuz 2018: Çocuk Enfeksiyonda takibe devam:

	Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
↑	* Aspartat aminotransferaz (AST)	341	U/L	15	60
↑	* Alanin aminotransferaz (ALT)	392	U/L	13	45
	* Gamma glutamil transferaz (GGT)	9	U/L	1	39
	* Total Bilirubin	0.41	mg/dL	0,3	1,2
	* Direkt Bilirubin	0.05	mg/dL		
	İndirekt Bilirubin	0,36	mg/dL		

Can B., 22 aylık, Erkek

19 Temmuz 2019: Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği

* Glukoz	84	mg/dL	60	100
* Üre Azotu (BUN)	12.3	mg/dL	5	18
* Kreatinin	0.20	mg/dL	0,16	0,39
* Ürik Asit	3.64	mg/dL	3,5	7,2
↑ * Aspartat aminotransferaz (AST)	408	U/L	15	60
↑ * Alanin aminotransferaz (ALT)	398	U/L	13	45
* Gamma glutamil transferaz (GGT)	10	U/L	1	39
* Alkalen fosfataz (ALP)	90	U/L	82	383
↑ * Laktat dehidrogenaz (LDH)	1865	U/L	180	360
* Albumin	4.70	g/dL	3,8	5,4
* Total Bilirubin	0.32	mg/dL	0,3	1,2
* Direkt Bilirubin	0.06	mg/dL		
İndirekt Bilirubin	0,26	mg/dL		
↓ Sodyum	138	mmol/L	139	146
* Potasyum	4.86	mmol/L	4,1	5,3
Klorür	105	mmol/L	98	107
* Kalsiyum	9.73	mg/dL	9	11
* Fosfor, inorganik	4.68	mg/dL	4,5	6,7
* Magnezyum	0.86	mmol/L	0,73	1,06
* CRP	0.5	mg/L	0,2	5

Can B., 22 aylık, Erkek

19 Temmuz 2019: Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
↓ * APTT(Tam Kan)	27.6	sn	30,6	39,9
* INR(Tam Kan)	1.0		0,8	1,2
Verilen referans aralığı ilaç hastalar içindir.				
↑ D-Dimer(Tam Kan)	1.7	mg/L FEU	0	0,55
Fibrinojen(Tam Kan)	1.9	g/L	1,8	3,5
* PT(Tam Kan)	11.9	sn	11,2	14,4

Parametre Adı	Sonuc	Birim
Anti-HAV IgM	NEGATİF	
Anti-HAV Total	POZİTİF	
* HBsAg	NEGATİF	
Anti-HBc IgM	NEGATİF	
Anti-HBc Total	NEGATİF	
Anti-HBs	59.15	m[IU]/mL
HBeAg	NEGATİF	
* Anti HCV	NEGATİF	

Abdominal USG: Normal

Can B., 24 aylık, Erkek

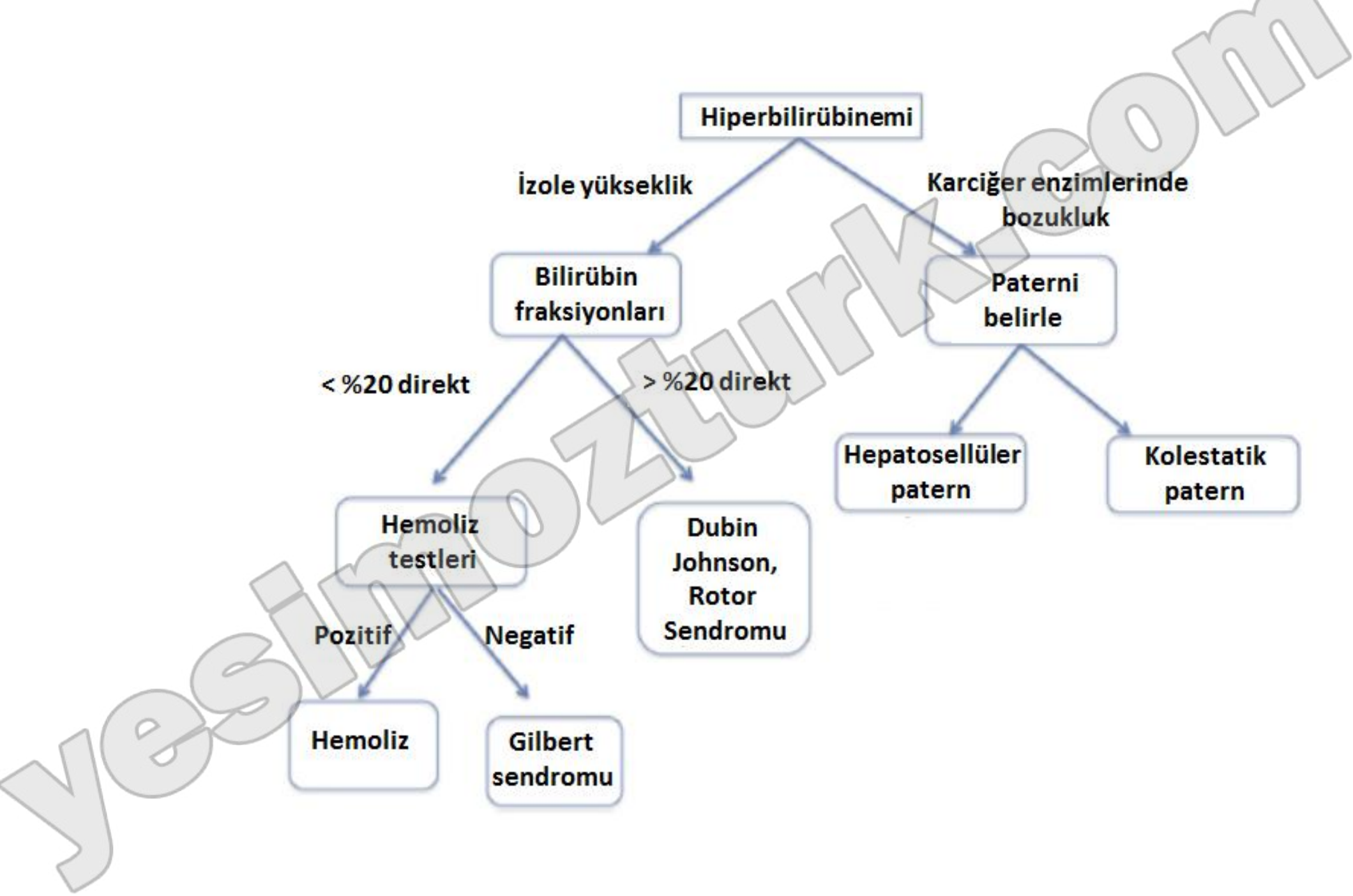
17 Ekim 2019; Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği



Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
* Üre Azotu (BUN)	14.60	mg/dL	5	18
* Kreatinin	0.18	mg/dL	0.16	0.39
e-GFR (CKD-EPI)	Hesaplama yapılamadı.			
↑ * Aspartat aminotransferaz (AST)	436.00	U/L	15	60
↑ * Alanin aminotransferaz (ALT)	469.00	U/L	13	45
* Gamma glutamil transferaz (GGT)				

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
* Alkalen fosfataz (ALP)				
* Albumin				
↑ * Total Bilirubin				
* Direkt Bilirubin	0.05	mg/dL		
İndirekt Bilirubin	0.59	mg/dL		
Sodyum	141.00	mEq/L		
* Potasyum	4.50	mEq/L		
Klorür	107.00	mEq/L		
* Kalsiyum	10.79	mg/dL		
* Fosfor, inorganik	5.36	mg/dL	4.5	6.7
↑ * Kreatin kinaz (CK)	30384.00	U/L	0	171

Duchenne Musküler Distrofi (DMD)



13 yaşımda, kız

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk nedeniyle yönlendiriliyor.
- Daha önceden yakınması yok
- Son iki haftadır halsizlik, karın ağrısı
- Ateş, kusma, ishal yakınması yok
- Zaman zaman açık renkli, yumuşak dışkılama +
- Gövdede, ekstremitelerde kaşıntı, burun kanaması +
- İki yıldır zaman zaman gözlerde sararma öyküsü +
- İlaç kullanımı ya da alerji öyküsü yok.
- Ailede benzer öykü yok

13 yaşımda, kız

Fizik muayene

- Skleralar ikterik
- Karaciğer sağ kosta yayı altında 3 cm düzensiz kenarlı ele geliyor
- Dalak sol kosta yayı altında 4 cm palpabl, Traube alanı kapalı
- Göbek çukuru silinmiş.

13 yaşında, kız

Laboratuvar

Normositer anemi (Hb: 8.7g/dL)

Trombositopeni (59×10^3)

Koagülopati (INR:2.1) $INR = (PT_{test} / PT_{normal})^{ISI}$

Hipoalbuminemi (2.2g/dL)

Total protein: 8.3g/dL

Hepatit/kolestaz (AST: 304 U/L, ALT 133 U/L, direkt bilirübin: 11.8 mg/dL)

Abdominal USG: Hepatomegali (ekojenitesi artmış), splenomegali, asit

13 yaşımda, kız

Laboratuvar

Kan seruloplazmin düzeyi: Hafif düşük

24 saatlik idrarda Cu: Normal sınırlarda

Hipergamaglobulinemi mevcut.

ANA (-) ASMA (-)

13 yaşında, kız

K vitamini ve taze donmuş plazma sonrası transjuguler karaciğer biyopsisi



Makronodüler siroz ve otoimmün hepatit özellikleri



Steroid tedavisi



Tedaviye yanıt yok



Karaciğer nakil bekleme listesine alındı

Hepatobiliyer hastalıklarda karaciğer fonksiyon testleri

Hastalık	Transaminazlar	AP	Bilirubin	Albumin	Protrombin zamanı
Hepatosellüler Akut Toksin/ilaç Viral İskemik	↑↑↑ (>500 IU/mL)	Normal/↑ < 3 kat	↑	Normal	Genellikle normal ↑ >5dk-kötü prognoz
Kronik	↑↑ (<300 IU/mL)	Normal/↑ < 3 kat	Normal/↑	Normal/↓	Genellikle↑, parenteral K vit ile düzelmaz
Kolestatik Akut Kronik İnfiltratif	Normal-↑↑↑ Normal-↑↑ Normal-↑	Normal - ↑ ↑↑↑ - > ↑ 4kat ↑↑↑ - > ↑ 4kat	Normal-↑ ↑ Normal	Normal Normal veya ↓ Normal	Normal Normal/↑parentera l K vit ile düzelir Normal

Hastalık	Transaminaz düzeyleri	Tanısal testler	Klinik ipuçları
İlaç-toksine bağlı karaciğer hasarı			
Asetaminofen Amanita <i>phalloides</i> zeh.	>500 IU/L	Asetaminofen düzeyi	Anamnez
Akut viral hepatitler			
HAV HBV	>500 IU/L AST > ALT	Anti-HAV IgM HBsAg, HBV DNA, Anti-HBc	Risk faktörleri
HCV (nadir)	-	HCV RNA, anti-HCV	
HDV (HBV co-infec.)	-	Anti-HDV	
HEV	-	HEV IgM	
HSV	-	HSV IgM	
EBV	-	EBV IgM, EBV DNA	
CMV	-	CMV IgM, CMV DNA	
VZV	-	VZV IgM	
Parvovirus B19	-	Parvovirus B19 IgM	
İskemik hepatitis	>500 IU/L AST > ALT	-	Yeni geçirilmiş hipotansiyon
Akut biliyer obstrüksiyon	>1000 IU/L olabilir ALT > AST	Görüntüleme (USG,.)	Kolelitiyasis öyküsü, sağ üst kadranda ağrısı

Referans aralıkları	Anormallik
Direkt bilirübin (<20mmol/L)	Yüksek: hepatosit disfonksiyonu veya biliyer obstrüksiyon
Transaminazlar AST < 50 IU/L ALT < 40 IU/L	Yüksek: hepatosit inflamasyonu veya hasarı
AP < 600 IU/L (yaşa bağlı)	Yüksek: Biliyer inflamasyon veya tıkanıklık
GGT < 30 U/L (yaşa bağlı)	Yüksek: Biliyer tıkanıklık/enzim indüks.
Albumin 3.5-5 g/dL	Azalma: Kronik karaciğer hastalığı
Protrombin zamanı 12-15 s	Uzama: K vitamini eksikliği
Parsiyel tromboplastin zamanı 33-37 s	Hepatik sentezinde azalma
Amonyak < 50mmol/L	Yüksek: Anormal protein katabolizması, üre siklus enzim defektleri veya diğer IEM
Glukoz >4mmol/L	Düşük: Akut veya kronik karaciğer yetmezliği, metabolik hastalık veya hipopituitarizm



Teşekkür ederim