

Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliğine Tanısal Yaklaşım

Dr. Ulus Salih AKARCA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Karaciğer, sayısız endojen ve eksojen maddenin detoksifikasyonu, çeşitli moleküllerin sentezi, itrahi gibi birbirinden bağımsız birçok fonksiyonu yapabilen bir organdır. Bu nedenle genel olarak karaciğer fonksiyonlarını bir veya birkaç testle değerlendirebilmek son derecede zordur. Örneğin böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kreatinin klerensi basit, objektif ve tekrarlanabilen bir test olduğu halde karaciğer fonksiyonlarını bu anlamda değerlendirebilen bir test söz konusu değildir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonu, birçok farklı testin ve hatta klinik bulguların aynı anda hesaba katılması ile değerlendirilmektedir.

Karaciğer fonksiyon testi olarak bilinen birçok enzim ölçümü gerçekte karaciğerin fonksiyonunu göstermemekte, fakat karaciğerdeki hücre harabiyeti veya kolestaz hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle bu testlere karaciğer fonksiyon testi demek yerine karaciğer testleri demek belki daha uygun olacaktır.

Karaciğer hastalıklarını değerlendirmekte kullanılan testler 1) Karaciğerde bir bozukluk olup olmadığını anlamak için, 2) Bozukluğun şeklini belirlemek için, 3) Bozukluğun sebebini anlamak için, 4) Karaciğer hastalığını ve hastalığın tedavisini takip etmek için, 5) Karaciğer rezervini ölçmek için kullanılabilir.

Karaciğer testlerinin yetersizliklerini şu şekilde sıralayabiliriz: 1) Karaciğerde bozukluk olmasına rağmen testler normal bulunabilir, 2) Testlerde bozukluk olmasına rağmen karaciğerde önemli bir bozukluk olmayabilir, 3) Testlerin bir kısmı karaciğere özgül değildir, 4) Karaciğerdeki bozukluğu dinamik olarak değil anlık olarak gösterirler

Karaciğer testleri birkaç şekilde sınıflandırılabilir: 1) Karaciğerin detoksifikasyon ve itrahi fonksiyonunu ölçen testler, 2) Karaciğerin biyosentetik fonksiyonu hakkında bilgi veren testler, 3) Karaciğer hücre harabiyetini ve safra hasarı ve obstrüksiyonu gösteren testler, 4) Karaciğer hastalıklarının etyolojisini anlamaya yönelik testler, 5) Karaciğer fonksiyonel rezervini ölçmeye yaran skorlama sistemleri, 6) Diğerleri: karaciğer biyopsisi, yeni fibrozis göstergeleri, görüntüleme yöntemleri

Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği dendiğinde etyolojiye yönelik olanlar ve karaciğer fonksiyonel rezervini gösteren testler dışındaki

- 1) karaciğer hücre harabiyetini (AST, ALT) veya
- 2) kolestazi (Alkalın fosfataz ve GGT) gösteren testler anlaşılmaktadır.

Testlerdeki yüksekliklere yaklaşımdan bahsetmeden önce testlerle ilgili bazı hususları hatırlamakta fayda vardır.

1. Karaciğer enzim testlerinin normal sınırları toplumdaki sağlıklı bireylerdeki ölçümün ortalaması \pm 2SD ile belirlenmektedir. Bu durumda doğal olarak sağlıklı görünen bireylerden %2.5'unun yüksek değerlere sahip olduğu kabul edilmektedir. Yani gerçekte karaciğer bozukluğu olmayan bazı kişilerde yüksek enzim değerleri olabilmektedir. Ter-

sine karaciğer bozukluğu olanların bir kısmında da normal değerlere rastlanabilmektedir. Buna mani olmak için bazı çalışmalarda karaciğer testlerini yükselttiği bilinen ve toplumda sık rastlanan hastalıklar dışarda bırakılarak taramalar yapılmış ve enzim değerlerine yeni normaller bulunmaya çalışılmıştır. Toplumda en sık rastlanan karaciğer bozukluğu karaciğer yağlanması ve viral hepatitlerdir. Bu grup hastalar dışlanarak yapılan değerlendirmelerde örneğin ALT'nin üst sınırı erkeklerde 40 U/L yerine 30 U/L, kadınlarda 35 U/L yerine 19 U/L olması gerektiği ortaya konmuştur. Bu sınırların kabul edilmesi gerektiği yönünde eğilimler son senelerde artmıştır. Normal sınırlarda böylesine indirim yapılması bazı karaciğer bozukluklarının saptanabilmesini sağlamakla beraber (sensitivite artışı) bazı kişilerde de gereksiz yere karaciğer hastalığı araştırılmasına neden olmaktadır (spesifite azalması). Bu nedenle normal sınırların aşağı çekilmesi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.

2. Karaciğer enzimleri olarak bilinen AST, ALT ve alkalin fosfataz enzimleri karaciğer dışı organlarda da bulunmaktadır. Özellikle AST kalp kası, diğer çizgili kaslar, akciğer, eritrositler gibi birçok başka dokuda bulunup, bu dokuların bozukluklarında da yükselmektedir. Alkalın fosfataz ise kemik, plasenta ve bağırsak gibi organlarda da yer alır ve bunlarla ilgili bozukluklarda da yükselme gösterir.
3. Karaciğer enzimleri bazı fizyolojik durumlarda da değişime gösterebilir. Örneğin transaminazlar egzersiz, vücut kitle indeksi yüksekliği ve yaşla değişim gösterirler. Alkalın fosfataz gebelikte ve hızlı büyüme çağlarında yükselme gösterir.
4. Testlerde daima laboratuvarlar arasında farklılıklar olabileceği gibi her test gibi ölçüm hatası riski de taşımaktadırlar.

Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan bir hastayı değerlendirirken bazı temel prensiplere uymakta fayda vardır. Her semptomu değerlendirirken öncelikle hastanın öyküsü en değerli bilgileri vermektedir. Bu gerçek, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikleri değerlendirirken de geçerlidir. Öyküde dikkat edilecek hususlar şunlardır:

- 1) Hastanın geldiği bölge: Bazı hastalıklar bölgesel yoğunlaşmalar göstermektedir. Ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da B hepatiti ve delta hepatiti belirgin olarak diğer bölgelerden daha yüksektir. Ege bölgesinde alkol kullanımı daha sıktır.
- 2) Hastanın mesleği: Viral hepatitler için risk taşınması (toplum yerlerde yaşanması, kan ürünlerine maruz kalınması, çok eş değiştirilmesi gibi), toksik maddelere maruz kalınması
- 3) Eşlik eden hastalıklar: Diabetes mellitus, hipotiroidi, çölyak hastalığı, kalp yetmezliği gibi karaciğer bozukluğuna yol açan hastalıklar. Otoimmün hepatitlerle sıklıkla birlikte bulunan diğer otoimmün hastalıklar.

- 4) İlaç öyküsü: Her türlü ilaç karaciğer bozukluğu yapabilir. Hastaların çoğunlukla söylemediği bitkisel ilaç kullanımı da mutlaka sorgulanmalıdır.
- 5) Aile hikayesi: Viral hepatitler, konjenital karaciğer hastalıkları (Wilson, Hemokromatozis, Alfa-1 antitripsin eksikliği gibi),

Hepatosellüler ağırlıklı testler (aspartat amino transferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT))

Karaciğerdeki akut veya kronik hasarlar bu enzimlerin serum düzeylerinde yükselmeye yol açar. Karaciğerde hasar dendiğinde sadece hücre nekrozu değil, apoptozis veya geçici hücre zararlanması da akla getirilmelidir. Enzimlerin fonksiyonları aspartat ve alaninin amino asitlerinin α amino gruplarını α ketoglutarata transfer etmektir. Böylece oksaloasetik asit ve piruvik asit meydana gelir. Ancak karaciğer testi olarak bu fonksiyonlarının bizim açımızdan hiç önemi yoktur. Her iki enzim de pyridoxal-5'-phosphate'a (B6 vitamini) ihtiyaç gösterirler. B6 vitamini eksikliği olduğunda (alkolizm ve hemodiyaliz hastaları) gerçekte olmaları gerektiğinden daha düşük saptanabilirler.

ALT sadece hücre sitoplazmasında bulunduğu halde, AST %20 sitoplazma, %80 mitokondriler içinde bulunur. Bunun klinik önemi şudur. Karaciğerde zone-3 (santral venlere yakın hücreler) hücreleri daha hipoksik ortamda buldukları için mitokondriden zengindir. Bu hücreler iskemi ve toksik hasarlara daha hassastır. Bu gibi durumlarda ve alkole maruz kaldığında öncelikle zone-3 hasarı meydana geldiği için AST, ALT'ye nazaran daha fazla yükselme gösterir. ALT'nin yarı ömrü 47, sitoplazmik AST'nin 17, mitokondriyet AST'nin 87 saattir.

Aminotransferaz yükseklikleri hafif (normalin üst sınırının 5 mislinden az), orta (5-10 misli) ve belirgin (10 mislinden fazla) olarak sınıflandırılabilir. Aminotransferaz yüksekliklerinin derecesi, davranışı (giderek artması, fluktuasyonlar göstermesi, kısa sürede düşmesi) etyolojiye yönelmekte önemli ipuçları vermektedir.

Orta ve Belirgin Aminotransferaz Yüksekliği

Aminotransferaz seviyesi normalin üst sınırının (NÜS) 10 mislinden fazla olduğunda daima akut bir karaciğer hasarının olduğunu gösterir. Farklı hastalıklarda bu sınır farklı olabilir. Viral hepatitlerde ALT için 300 IU/L'nin üstü akut hasarı göstermektedir. Sadece aminotransferaz seviyesine bakarak karaciğer bozukluğunun etyolojisi hakkında fikir yürütülmesi yanlış sonuçlara götürebilir. Gene de bazı özelliklerin bilinmesinde fayda vardır. Örneğin enzim değerlerini en çok yükselten bozukluklar iskemik ve toksik hasarlardır. Bu durumlarda AST, ALT'den çok daha önce ve daha fazla yükselir. Her iki durumda da transaminaz değerleri hızla düşer. Hastaların %80'inde bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'den daha düşüktür. Hücre harabiyetinin diğer bir göstergesi olan LDH düzeyleri de çok yüksekler çıkmaktadır. Bundan dolayı ALT/LDH<1 bulunmaktadır. Aminotransferaz düzeylerinin yüksekliği ve çabuk düşmesi hastalıkların prognozu hakkında bilgi vermez. İskemik karaciğer hastalıkları hemen hemen daima altta yatan kardiyovasküler bir hastalık veya hipovolemi durumlarında görülür. Bu nedenle tanınmaları sorun teşkil etmez. Toksik hepatitlerin tanınması daima hikayeye dayanmaktadır. Hastaların kullandığı ilaçlar, mantar intoksikasyonu, bitkisel ilaçlar çok iyi sorgulanmalıdır.

Akut viral hepatitlerde aminotransferaz düzeyleri sarılık ortaya çıkmadan önce en üst düzeye çıkar. Hastaların yarısından azında sarılık görülmektedir. En sık akut A hepatitinde bilirubin düzeyleri yükselir. LDH düzeyleri normalin hafifçe üzerindedir. A ve B hepatitlerinde aminotransferaz düzeyleri C hepatitinde olduğundan daha yüksektir. Bu iki hepatitte semptom görülme sıklığı da C hepatitinden daha yüksektir (Akut A: %70-80, akut B: %30-50, C: %20). Akut viral hepatitler için risk faktörlerinin varlığı ve prodromal belirtiler tanı için ipucu olmasına rağmen, bunların yokluğu hastalıkları ekarte ettirmez. Şüphelenilen durumlarda kolayca serolojik testlere başvurulabilir. Anti-HAV IgM, anti-HBc-IgM ve anti-HCV sırasıyla A, B ve C hepatitlerinin tanısı için kullanılmaktadır. Eğer bütün etkenler dışlanırsa tanıya yaklaşmak için HCV RNA bakılmalıdır.

Alkolik hepatitlerin kendilerine özgü özelliklerinin bilinmesi de tanıya yaklaşım açısından önemlidir.

1. AST seviyesi normalin 6 mislini geçmez
2. AST/ALT > 2 (%70 ihtimalle); AST/ALT>1 (%90 ihtimalle)
3. GGT/Alk fosf > 2.5
4. Kolestaz %60

Sayılan majör akut hepatit sebepleri saptanamadığı zaman minör sebeplere yönelmek gerekir. Epstein Barr virusu, sitomegalovirus enfeksiyonları ilgili serolojik testlerle araştırılmaktadır. Otoimmün hepatitlerin %25-30'unun akut hepatit kliniği ile başvurduğu unutulmamalı ve ANA, ASMA, anti-LKMI ve anti-SLA testleri istenmelidir. Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonlarda da AST, ALT seviyelerinde 10 mislinden fazla yükselme görülebilir. Biliyer kolik olması ve ultrasonografi bu hastalıkları kolayca ortaya koyabilir.

Hafif dereceli aminotransferaz yükseklikleri

Aminotransferazların rutin biyokimya tahlilleri arasına girmesinden sonra günlük pratikte en sık rastlanan biyokimyasal bozukluklar asemptomatik hafif dereceli transaminaz yükseklikleri olmuştur. Hafif derecede transaminaz yüksekliklerinde öncelikle testin tekrar edilmesi tavsiye edilmektedir. Tekrar edilen testin normal çıkması karaciğerde bir bozukluk olmadığı anlamına gelmez. Örneğin kronik C hepatitinde transaminazlar dalgalı bir seyir gösterebilir. İlaça bağlı transaminaz yüksekliklerinde de ilaç kesildikten bir süre sonra enzimler normale düşebilir. Bu nedenle enzimler bir süre sonra tekrar edilmelidir (yaklaşık 1 ay sonra).

Hafif dereceli yüksekliklerde hastalık olmadan görülebilen değişiklikler ve ekstrahepatik sebepler mutlaka akla getirilmelidir. Bunlar arasında egzersiz yapılması, vücut kitle indeksinin yüksekliği ve gebelik unutulmamalıdır. Öğleden sonraları testlerin değeri sabaha göre %30'a varan oranda daha yüksektir. Transaminazların immunglobulinlerle kompleks yaptığı durumlarda da hiçbir hastalık olmadan enzim yüksek olabilir. Bu durumda AST veya ALT'den biri çok yüksekken diğeri normal bulunmaktadır. Karaciğer dışı transaminaz yüksekliği yapan nedenler arasında hemoliz, adele hastalıkları, çeşitli organ nekrozları ve iskemileri sayılabilir.

Bu sebepler göz önünde bulundurularak karaciğere ait hastalıklar sırasıyla gözden geçirilmelidir. Mutlaka ilaç ve bitkisel ilaç öyküsü sıkıca gözden geçirilmelidir. En sık transaminaz yüksekliği yapan bozukluk karaciğerin yağlı hastalıklarıdır. Risk faktörlerinin varlığında (insülin direnci, diabetes mellitus, obezite, hipertrigliseridemi) ilk akla getirilecek bozukluk karaciğer yağlanmalarıdır. Ultrasonografi de bu tanıyı şiddetle

destekleyebilir. Transaminaz yüksekliği saptanan ve yağlanmadan şüphelenilen hastalarda viral hepatitlerin serolojileri gözden geçirilmelidir (HBsAg, anti-HCV, anti-HBc IgG). Eğer yağlanma için risk faktörü bulunmuyorsa ve viral serolojiler negatifse otoantikörler, seruloplazmin, serum transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri çalışılmalıdır. Bütün testlerin negatif olduğu durumlarda tiroid testleri, anti-endomysium ve anti-gliadin antikörleri ve alfa1-antitripsin düzeyi bakılmalıdır. AST/ALT > 1 ise karaciğerde ileri fibrozis veya siroz akla getirilmelidir.

Kolestatik Karaciğer Testi Bozuklukları

Alkalin fosfataz (AF) ve GGT yükseklikleri kolestatik bozuklukların göstergeleridir. AF başlıca karaciğer ve kemikte bulunur. Ayrıca plasenta, ince bağırsak ve böbrekte de bulunmaktadır. Gelişme çağındaki çocuklarda ve özellikle son trimesterdaki gebelerde AF yüksekliği normal fizyolojik bir olaydır. Karaciğer kökenli AF safra kanal epitelinin yüzeyinde bulunur. Kolestatik durumlarda enzim indüklendiği için serum fazla miktarda sızma görülür. Yüksekliği hücre harabiyetinden kaynaklanmaz. Yarı ömrü 1 hafta kadar olduğu için ani değişiklikler göstermez.

AF yüksekliği ile gelen bir hastada öncelikle bu yüksekliğin karaciğer kökenli olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastada kaşıntı, akolik gaita gibi kolestatik semptomlarının varlığı şüphe bırakmayacak biçimde AF yüksekliğinin karaciğer kökenli olduğunu gösterir. Bu tipik semptomlar yoksa GGT yüksekliğinin bulunması olayın karaciğer kökenli olduğunu şiddetle düşündürür. Familial intrahepatik kolestatik 1 ve 2 tiplerinde GGT yüksekliği olmadan AF yüksekliği olduğu unutulmamalıdır. 5'nükleotidaz yüksekliği de AF yüksekliğinin karaciğer kökenli olduğunu gösterir. AF izoenzimlerine bakmaya genellikle gerek kalmamaktadır. Serumun 56°C'de 15 dakika ısıtılmasıyla AF aktivitesinin kaybolması yüksekliğin kemik kökenli olduğunu düşündürür.

AF'nin karaciğer kökenli olduğu anlaşıldıktan sonra ilk yapılacak tetkik abdominal ultrasonografidir. Eğer intrahepatik safra kanallarında dilatasyon görülürse ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon olduğu anlaşılır. Bu durumda MRCP olayın daha derinlemesine aydınlatılmasını sağlar. Eğer hastada klinik olarak koledok taşı düşünülüyorsa doğrudan ERCP yapılabilir. İntrahepatik safra yollarında dilatasyon saptanmaz ise intrahepatik kolestatik anlamına gelir. Bu durumda en sık sebep gene ilaçlardır ve hastalar ısrarla sorgulanmalıdır. Hastalara ilaç öyküsü alınırken çok kullanılan bazı ilaçları doğrudan sormayı unutmamak gerekir. Hergün kullanılan ilaçları hastalar

genellikle dile getirmeyebilirler. İntrahepatik kolestatik yapan en önemli prototip hastalıklar primer biliyer siroz (PBS) ve sklerozan kolanjitlerdir. PBS antimitokondriyel antikör tayini ile kolayca ayırte diledir. Primer sklerozan kolanjitler %70 ihtimalle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (özellikle ülseratif kolit) ile birlikte bulunur. Primer sklerozan kolanjiti tanımak için MRCP veya ERCP yapılmalıdır. Hastalığın %15 ihtimalle küçük safra kanallarını tutan şeklinin olduğu da unutulmamalıdır. Böyle durumlarda karaciğer biyopsisi tanıya yardımcı olabilir.

AF yüksekliklerinin diğer önemli bir grup sebebi ise infiltratif ve granüloamatöz karaciğer hastalıklarıdır. Amiloidoz, sarkoidoz, lenfoma ve lösemi infiltrasyonları, tümör infiltrasyonları unutulmamalıdır.

Sonuç

Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler hiçbir zaman spesifik bir hastalığa delalet etmemektedir. Testler, hastanın hikayesi, klinik bulguları ve hastaya ait diğer laboratuvar tetkikleriyle beraber değerlendirilmelidir. Kullanılan her laboratuvar testi gibi karaciğer testlerinin de özellikleri iyi bilinmelidir. Testlerin normal varyasyonları, karaciğer hastalıkları dışında da yükseklikleri, sistemik hastalıklarda değişiklikler gösterebilecekleri unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172:367-379.
2. Goessling W, Friedman LS. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:852-858.
3. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet* 2000;355:591-592.
4. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003;79:307-312.
5. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:85-91.
6. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
7. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.
8. Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin Cornerstone* 2001;3:1-12.
9. Roderick P. Liver function tests: defining what's normal. *BMJ* 2004;328:987.
10. Torean-Filho MA, Alves VA, Neto CA, Fernandes HS, Strauss E. Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: a follow-up study. *Liver Int* 2004;24:575-581.