

KC testlerinde yükseklik

Prof. Dr. Ayhan Gazi Kalaycı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
SAMSUN

KC testleri

- **Karaciğer enzimleri**
 - ALT, AST, GGT, ALP
- **Karaciğer fonksiyon testleri**
 - PT, INR (**sentez**)
 - Albümin (**sentez**)
 - Bilirubin (**konjügasyon ve atılım**)

KC testleri

- Hepatosellüler hücre hasarını
- Kolestazi
- Karaciğer fonksiyonlarını

gösterir.

Hepatosellüler hücre hasarı göstergeleri (Transaminazlar)

● ALT

- Karaciğere daha spesifiktir
- Düşük konsantrasyonlarda kas ve böbrek kaynaklı olabilir
- Karaciğerde tümü sitozolde bulunur
- Yarılanma süresi 47 saattir

● AST

- Karaciğer, kalp ve iskelet kası, beyin, böbrek, eritrosit
- Karaciğerde %20 sitozol, %80 mitokondride
- Sinüzoidal hücrelerce temizlenir
- Yarılanma süresi 17 saat
- Koenzimi B6 vitamini

● **Gamma-GT**

- **Hepatosit ve safra epitel hücreleri (pankreas, böbrek tübüleri, bağırsak)**
- **Hem hepatosellüler hem de kolestatik karaciğer hastalıklarında yükselir**
- **Alkolik KC hastalığında erken bulgu olabilir**
- **Değerlendirme: Yaş ve ilaç kullanımı**

ALP

- Karaciğer ve kemik (plasenta, böbrek, bağırsak)
- Hepatik ALP, kanaliküler membranın yüzeyinde bulunur ve safra tuzlarının artışı ile hücre yüzeyinden salınır
- Yarılanma süresi 1 haftadır
- Değerlendirme: Yaş ve hızlı büyüme dönemleri
- Koenzimi çinko
- ALP'nin kaynağını araştırmak için;
 - ALP izoenzimleri
 - 5-NT
 - GGT

Albümin, Protrombin zamanı ve Bilirubin

- **Karaciğer hücre fonksiyonu için önemli göstergelerdir.**

● **Albümin**

- Yarılanma süresi 16-27 gün
- Serum düzeyinde azalma, genellikle kronik karaciğer hastalığını gösterir

● **Protrombin zamanı**

- Hepatosellüler hasar - sentez bozukluğu
- K vitamini eksikliği (emilim bozukluğu-kolestaz)
 - Pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X sentezi K vitaminine bağlıdır

Bilirubin

- Akut ve kronik karaciğer hastalıkları
- Hemolitik hastalıklar
- Metabolik hastalıklar
- Enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, leptospirozis, vb)
- Konjenital bilirubin metabolizma hastalıkları
 - İndirek hiperbilirubinemi (Crigler najjar, Gilbert)
 - Direk hiperbilirubinemi (Dubin Johnson, Rotor snd)

Bilirubin

- **Yenidoğan dönemi**

- **İndirek hiperbilirubinemi** (ABO-Rh uygunsuzluğu, hemoliz vb)

- **Direk hiperbilirubinemi** (neonatal kolestaz):

- **Direk bilirubin > 1.5 mg/dl**

- **Direk bilirubin, Total bilirubinin %15'inden fazla**

☞ **15 günden daha uzun süren yenidoğan sarılıklarında neonatal kolestaz dışlanmalı !!!**

Sarılıklı yenidoğanlarda değerlendirme

- Kolestazi tanımlamak
- KC hasarının şiddetini belirlemek
- Spesifik hastalıkları öngörmek (metabolik - viral - anatomik)

ERKEN TANI

Bilier atrezi
Hipotiroidi
Galaktozemi
Tirozinemi
Sepsis-
Ürosepsis

Bilier atrezi – Neonatal Hepatit

İdiyopatik N.hepatit – Familyal intrahepatik kolestaz – Safra kanal azlığı

35 günlük erkek;

Yakınma: Sarılık

Özgeçmiş: özellik yok

Soy geçmişi: anne-baba akraba

Fizik Bakı:

- ❖ Sklera ve cilt ikterik
 - ❖ Katarakt
 - ❖ Karın hafif distandü
 - ❖ KC 3-4 cm, Dalak 2 cm palpabl
- (Akolik gaita yok)

Laboratuvar

- ❖ Tam kan sayımı: Normal
- ❖ ALT: 181 U/L, AST: 503 U/L
- ❖ GGT: 35 U/L, ALP: 1447 U/L
- ❖ T.Bilirubin: 11 mg/dl, Direk bilirubin: 8.8 mg/dl
- ❖ T.protein: 3,9 g/dl, Albümin: 1.8 g/dl
- ❖ PT: 15.8, PTT: 48, INR: 1.22
- ❖ İdrar tahlili-idrar kültürü: Normal
- ❖ Tiroid testleri: Normal

Sarılık / KC enzim yüksekliği (Yenidoğan ve süt çocuk)

● Enfeksiyonlar

- **Bakteriyel:** Sepsis (*Escherichia coli*)
- **Viral:** CMV, Coxsackivirus, echovirus, herpes virus, adenovirus

● Metabolik bozukluklar

- **Kalıtısal:** Alpha 1-antitrypsin eksikliği, galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, kistik fibrozis, Niemann-Pick tip C, Tirozinemi
- **Kazanılmış:** TPN ilişkili kolestaz, hipotiroidi, panhipopituitarizm

● İdiyopatik ve diğer

- N. hepatit, PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis) (Byler vb), Ivemark sendromu, cerebrohepatorenal (Zellweger) sendromu

● Safra kanal anormallikleri:

- **Kistik anomaliler:** Koledok kisti, Caroli hastalığı
- **Atrezi/paucity:** Biliyer atrezi, intrahepatik safra kanal azlığı (Alagille sendromu)

- **Katarakt**
- **Asit**
- **Hepatomegali**
- **Sarılık**



- **İdrarda redükten madde pozitif**
- **İdrarda glukoz negatif**
- **Galaktoz 1-fosfat üridil transferaz**

TANI

GALAKTOZEMİ

Fizik bakı bulguları - KC hastalığı ilişkisi

İnfant

- **Katarakt:** Galaktozemi
- **Mikrosefali:** Konjenital CMV, rubella, toksoplazma
- **Akciğer enfeksiyon bulguları:** Kistik fibrozis
- **Nöromuskuler bulgular (hipotoni, tremor, flaksidite):** Lipid depo hst, oksidatif fosforilasyon bozukluğu
- **Karakteristik yüz:** Sendromik safra kanal azlığı (Alagille snd)
- **Retinal pigmentasyon ve Posterior embriyotokson:** Alagille snd.

Alagille sendromu

- Atipik yüz
- Vertebra anomalisi
- Kardiyak anomali
- Posterior embriyotokson

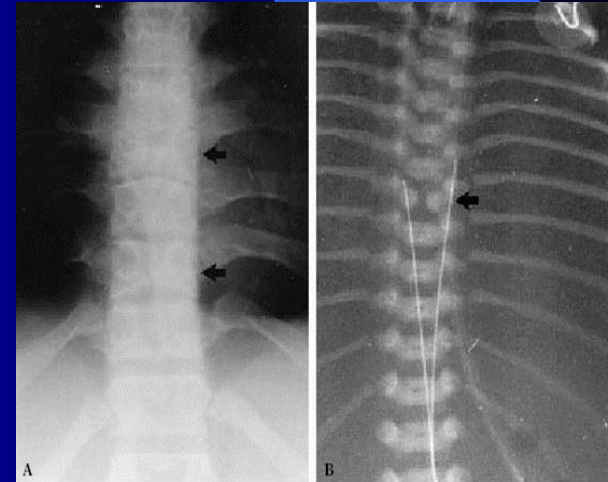
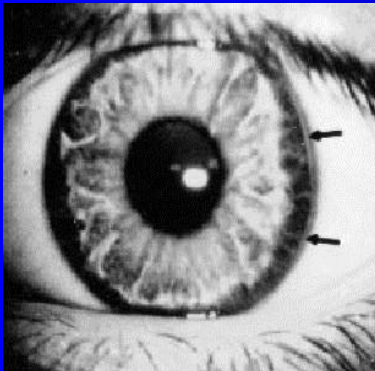


Triangular yüz görünümü:

Geniş alın

Keskin-sivri çene

Hafif hipertelorizm



Vertebra anomalisi

20 günlük erkek;

Yakınma;

❖ **Sarılık**

❖ **Gaita renginin açık olması**

- **Anne-baba: akrabalık yok**
- **İlk gebelik ve ilk çocuk**

Fizik Bakı

- ❖ Sklera ve cilt ikterik
- ❖ Karaciğer 3-4 cm, Dalak 4 cm palpabl ve sert
- ❖ Gaita görünümü: Akolik



Laboratuvar

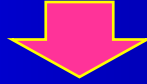
- ❑ **ALT: 95 U/L, AST: 63 U/L**
- ❑ **GGT: 326 U/L, ALP: 447 U/L**
- ❑ **Total Bilirubin: 5.4, Direk Bilirubin: 3.1 mg/dl**
- ❑ **PT ve PTT normal**
- ❑ **Tiroid testleri: Normal**

“NEONATAL KOLESTAZ”

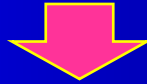
Direk bilirubin 1.5 mg/dl'den fazla

Direk bilirubin, Total bilirubin %15'inden fazla

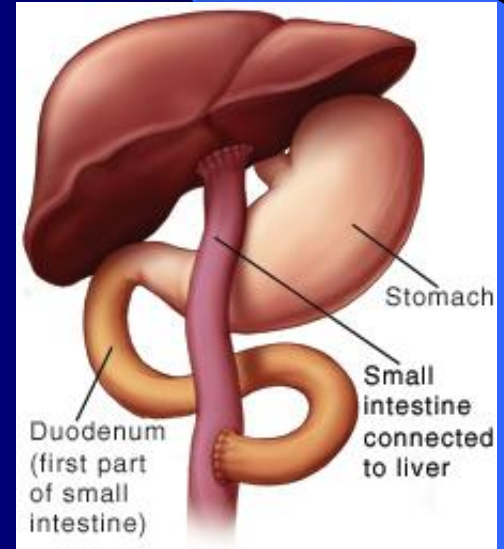
- ❑ **Hepatobilyer sintigrafi:** Radyonüklid maddenin KC hücreleri içine alınması normal. 24 saatlik izlemde bağırsağa atılım yok.
- ❑ **Laparoskopik kolanjiografi :** Bağırsağa geçiş yok
- ❑ **Karaciğer biyopsisi:** Bilyer atrezi ile uyumlu



TANI: BİLİER ATREZİ



Hepato-porto-enterostomi (Kasai)



Kolestatik karaciğer hastalıklı infant - İnceleme

- **Kolestazi doğrulamak için;**
 - Klinik değerlendirme (Aile öyküsü, beslenme öyküsü, fizik bakı)
 - Direk-indirek bilirubin, serum safra asit düzeyleri
 - Dışkı rengi
 - KC sentez fonksiyonları (PT ve albümin)
- **Spesifik hastalığın tanımlanması için;**
 - Viral ve bakteriyel kültürler (kan, idrar, BOS)
 - Viral seroloji (riskli hastalarda sifiliz)
 - Metabolik tarama
 - Tiroid testleri
 - Alfa 1-antitripsin fenotiplendirme
 - Ter testi
 - Ultrasonografi
- **Bilier atrezi ve neonatal hepatit ayırımı**
 - Hepatobilier sintigrafi veya duodenal intübasyon
 - Karaciğer biyopsisi



Sarılık / KC enzim yüksekliği

Çocuk ve adolesan

- Akut viral hepatitler (HAV)
- Otoimmün Hepatit
- **Kalıtısal hastalıklar:** Wilson hastalığı, kistik fibrozis, hepatik porfiri
- **Malignensi:** lösemi, lenfoma, KC tümörleri
- **Toksik:** İlaçlar, toksinler (insektisit, hidrokarbon, alkol, organofosfatlar, A hipervitaminozu, mantar, asetaminofen)
- **Paraziter enfestasyon:** Şistozomiyazis, leptospira, visceral larva migrans
- **İdiyopatik veya sekonder hastalıklar:** İdiyopatik hepatitler, IBD (Ü.kolit), Steatohepatit (NASH)

ÇOK YÜKSEK TRANSAMİNAZ DÜZEYLERİ -AKUT HEPATİT-

- Akut viral hepatitler (A-E, HSV)
- İlaçlar/toksinler
- İskemik hepatit (şok karaciğeri)
- Akut safra kanalı obstrüksiyonu
- Akut Budd-Chiari sendromu
- Hepatik arter ligasyonu

ENFEKSİYÖZ HEPATİTLER

Viral:

- Hepatit A, E, G virusları
- CMV, EBV, HSV, rubella, rubeola
- Parvovirus B19, coxsackie B virus, echovirus 14-19
- Adenovirus, VZV, TTV, HIV

Viral olmayan:

- E.coli, streptokoklar, S. Aureus
- Brusella, Legionella, Clostridium, Listeria, Salmonella
- Spiroketler, protozoonlar, helmintler

- **Stafilokok sepsisi**
- **Salmonella (Tifo ateşı)**
- **Brusella**
- **Kırım Kongo kanamalı ateşı**
- **Weil hastalığı (leptospiroz)**



10 yaş, kız

- Ateř ve kusma nedeniyle yapılan incelemede transaminazlar yüksek saptanmış
- Öz ve Soy geçmiş: Özellik yok.
- Fizik bakı:
 - Servikal lenfadenopati
 - Hepatomegali (kot kenarında 3 cm)
 - Splenomegali (kot kenarında 4 cm)
- Göz bakısı: normal

- **Tam Kan Sayımı :**

- Hb: 10.6 g/dL
- Hct: % 33
- **BK: 3.800/mm³**
- **Trombosit: 92.000/mm³**

- **PT ve INR normal**

- **AST: 225 U/L , ALT: 194 U/L**

- **T. Bilirubin, D. Bilirubin, ALP, GGT, CPK, Protein-albumin normal**

- **Hepatit A, B, C negatif**
- **CMV IgM: negatif**
- **EBV IgM pozitif**
- **Seruloplazmin: 23 mg/dl (normal)**
- **Alfa1-antitripsin: 127 mg/dl (normal)**
- **Ultrason: Hepatomegali ve splenomegali**

3 aylık izlemde;

- **Servikal LAP ve trombositopeni düzeliyor**
- **EBV IgM negatif oluyor**
- **Ancak ALT, AST yüksek seyrine devam ediyor**

- **Hepatit B, C, D negatif**
- **Seruloplazmin: normal**
- **24 saatlik idrarda bakır miktarı: normal**
- **Alfa1-antitripsin: normal**
- **ANA >1:640, ASMA >1:380, LKM negatif**
- **IgG: 25 g/dl**
- **Demir/demir bağlama, ferritin: normal**
- **Doku transglutaminaz: negatif**

- **Karaciğer Biyopsisi: Kronik aktif hepatit bulguları ve arayüz (interface) hepatit bulguları**

TANI: Otoimmün hepatit

11 yaşımda erkek

- Sünnet öncesi yapılan testlerde transaminaz değerleri yüksek.
- İlaç kullanım öyküsü yok
- Anne baba teyze çocukları
- Babanın amcası siroz nedeniyle ex
- Fizik bakı: KC kot altında 4 cm, dalak 2 cm.

- **AST: 152 U/L, ALT: 188 U/L**
- **GGT: 45 U/L, ALP: 234 U/L**
- **T. Bilirubin: 0.9 mg/dl, D. Bilirubin: 0.2 mg/dl**
- **Total protein: 6.5 g/dl, albümin: 4.2 g/dl**
- **PT, PTT, INR normal**
- **CPK, Kolesterol, trigliserid normal**

- **HBsAg, anti-HCV, EBV, CMV: negatif**
- **Demir/demir bağlama, ferritin: normal**
- **IgG, ANA, ASMA, anti-LKM: negatif**
- **Alfa1-antitripsin: normal**
- **Doku transglutaminaz: negatif**
- **Seruloplazmin: Düşük (12 mg/dl)**
- **İdrar bakır: Yüksek (138 µg/24 saat)**

- Göz bakışı: **Kayser fleischer halkası** mevcut
- Karaciğer biyopsisi
 - Siroz
 - **Bakır boyası (+)**
 - **Karaciğer doku bakır ağırlığı 356 μ /g**
- Üst endoskopi: F2 özefagus varisleri

TANI:

- **Wilson hastalığı**
- **Portal hipertansiyon**

“Wilson” düşündüren bulgular

- **Akraba evliliği**
- **Sirozdan kaybedilmiş ebeveyn**
- **Seruloplazmin düşüklüğü**
- **24 saatlik idrarda bakır artışı**
- **Kayser fleischer halkası**
- **Nörolojik bulgular (nöro-wilson)**

KARDEŞ-1
7 yaş, erkek

AST: **137** U/L
ALT: **171** U/L
T.Bil 0.23 mg/dl

Seruloplazmin: **7.2** (20-54)
mg/dl
İdrar bakır: **125.5** (3-35) µg
KC doku bakır: **569** µg /g
(3,2- 9,9)

PT: 13 sn , INR: 1.09

KARDEŞ-2
15 yaş, kız

AST: 32.2 U/L
ALT: 29 U/L
T.BİL: 0.31 mg/dl
D.BİL: 0.04 mg/dl

Seruloplazmin: **13** (20-54)
mg/dl
İdrar bakır: **69.4** (3-35) µg
KCdoku bakır: **390** µg/g
(3,2- 9,9)

PT: 14.3 sn, INR: 1.17

Fizik bakı bulgusu - KC hastalığı ilişkisi

Çocuk

- **Kayser-Fleischer halkası:** Wilson hastalığı
- **Polikistik böbrek:** Konjenital hepatik fibrozis
- **Artrit ve eritema nodozum:** Enflamatuvar barsak hst ve KC hst
- **Kaşıntı:** Kronik kolestaz
- **Artrit, akne ve yorgunluk:** Otoimmün hepatit
- **Nöro-psikiyatrik bulgu:** Wilson hastalığı

17 yaş, erkek

Enfeksiyon sonrası belirlenen;

- **AST ve ALT yüksekliği ve hiperlipidemi**

Fizik bakı:

- **VA: 3-10 p, VA SDS: -1.63**
- **Boy: 25 p, Boy SDS: -0.62**
- **Karaciğer 2 cm palpabl, dalak non-palpabl**

- **AST: 123 U/L, ALT: 137 U/L**
- **Total kolesterol: 323 mg/dl**
- **Trigliserid: 230 mg/dl**
- **LDL: 159 mg/dl, HDL: 42 mg/dl**

Hepatitler (B, C, D, vb)

Diğer viral hepatitler (CMV vb)

Wilson Hastalığı

Alfa 1 – antitripsin eksikliği

Diğer metabolik Hastalıklar

Otoimmün Hepatit

Konjenital Hepatik Fibrozis

Budd-Chiari

Hepatosteatoz

Çölyak Hastalığı

Kistik Fibrozis

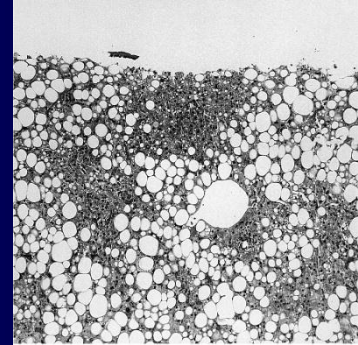


Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

- | | |
|--------------|----------------------------------|
| Tip 1 | Tek başına yağ |
| Tip 2 | Yağ + enflamasyon |
| Tip 3 | Yağ + balon dejenerasyonu |
| Tip 4 | Yağ+ fibrozis |

Non alkolik hepatosteatoz (NASH):

Tip 3 ve Tip 4 (karaciğer hastalığına ilerleme potansiyelleri yüksek)



KC biyopsisi: Mikroveziküler yağlanma

Kemik iliği: Normal

Enzim analizi:

Lizozomal asit lipaz eksikliği

TANI:

KOLESTEROL ESTER DEPO HASTALIĞI



KARACİĞER DIŞI NEDENLER

- **Çölyak hastalığı**
- **Hemoliz**
- **Miyopati**
- **Hipertiroidi**
- **Ađır egzersiz**
- **Makro-AST** (immüoglobulinlerle kompleks oluŐturması, klirensinin yavaşlaması)

3 yaşında, kız

- 3 ay önce, iştahsızlık ve bulantı-kusma nedeniyle yapılan incelemelerde **AST 62 U/L, ALT: 94 U/L** saptanmış
- Transaminaz yüksekliği devam edince sevk edilmiş
- Öz Geçmiş: **Aralıklı ishal atakları oluyor**
- Soy Geçmiş: Özellik yok
- İlaç kullanım öyküsü yok
- Fizik bakı normal (ağırlık %10, boy % 25)

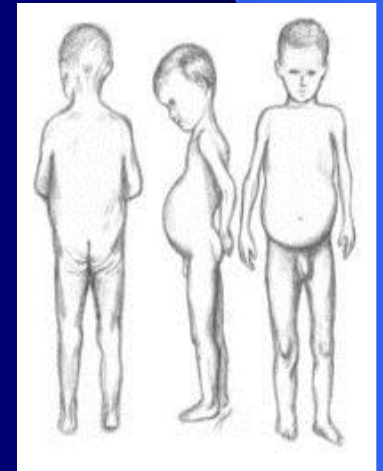
- **Hb: 9.2 g/dl, MCV: 64, Fe sat: %4**
- **AST 75 U/L, ALT 116 U/L**
- **GGT, ALP, bilirubinler normal**
- **T. protein 5.2 g/dl, albumin 3.5 g/dl**
- **PT-INR normal**

- **Viral hepatit belirteçler (Hepatit A, B,C, EBV, CMV) negatif**
- **ANA, AMA, ASMA ve anti-LKM antikorları negatif**
- **Ig G düzeyi yaşa göre normal**
- **Alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin normal**
- **Metabolik testler (kan gazı, amonyak düzeyi, serum-idrar aminoasitleri, şeker kromatografisi, laktat, pürivat) normal**
- **Ter testi, CPK, TSH normal**

- **Doku transglutaminaz A ve G (+), Antiendomisyum antikor IgA (+)**
- **Üst GİS Endoskopisi: Pililerde ödem ve taraklaşma**
- **Histopatoloji:**
 - Villus atrofisi
 - Kript hiperplazisi
 - Lamina propriada lenfosit infiltrasyonu



TANI: ÇÖLYAK HASTALIĞI



7 yaşında, erkek

- Kene ısırığı nedeniyle başvuran çocukta AST, ALT ve CPK yüksekliği saptanmış
 - Tam Kan Sayımı :
 - Hb: 13.6 g/dL
 - Hct: % 43.8
 - BK: 14.100/mm³
 - Trombosit: 362.000/mm³
 - PT ve INR normal

- **AST: 315 U/L , ALT: 263 U/L**
- **CPK: 7650 U/L**
- **Akut faz reaktanları (CRP, Sedimantasyon) normal**
- **T. Bilirubin, D. Bilirubin, ALP, LDH, GGT normal**
- **T. Protein, albumin normal**

- **Hepatit A, B, C, EBV, CMV, HIV, rubella, toxoplazma negatif**
- **ANA, ASMA, anti LKM negatif**
- **Seruloplazmin, ferritin normal**
- **Alfa-1 antitripsin normal**

KC dışı enzim yüksekliği?

- **Doku transglutaminaz antikor negatif**
- **CPK yüksek**

Fizik Bakı: - Organomegali yok

- Psödohipertrofi

- Gowers belirtisi



Laboratuvar:

• ALT ve AST yüksek, GGT normal

• CPK çok yüksek

Nöroloji konsültasyonu:

• EMG, kas biyopsisi

TANI: MUSKULER DİSTROFİ



SONUÇ-GENEL PRENSİPLER

- **KC enzim yüksekliği oranı ~ %2.5**
- **KC enziminin normal olması, hastalığı dışlamaz**
- **KC enzimi ile klinik bulgular birlikte yorumlanmalı**
- **KC hastalığı ve enzim yüksekliğine yönelik inceleme yapılmalı**
- **KC hastalığına ait bulgu yoksa 2-3 ayda bir enzim kontrolü yapılmalı, yüksek seyrederse daha ileri tetkik yapılmalı.**



