

# Çocukluk Çağında Aminotransferaz Yüksekliklerinin Değerlendirilmesi

## EVALUATION OF AMINOTRANSFERASE ELEVATIONS IN CHILDHOOD

Dr.Tümay DOĞANCI\*, Dr.Ferda GÜLDEREN\*\*

\* SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Uzmanı,

\*\* SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada çocukluk çağında semptomatik veya asemptomatik aminotransferaz (AT) yüksekliklerine yol açan nedenlerin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıda faydalı olabilecek özelliklerin belirlenmesi amaçlandı.

**Materyel ve Metod:** Noninvasiv ve invasiv tetkiklerle 8 ay-26 ay süre ile incelenen (neonatal dönem ve kronik B hepatiti dışında) 153 vaka retrospektif olarak değerlendirildi. Hepatik nedenlere bağlı AT yükseklikleri grup I (n:48), sistemik, metabolik ve değişik nedenlere bağlı olanlar grup II (n:44), altı ay içinde spontan düzelen AT yükseklikleri grup III (n:61) olarak sınıflandırılarak hepatomegali, splenomegali, serum ALT, AST, albumin, konjuge bilirubin düzeyleri ve PT değerleri yönünden karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hepatomegali en fazla grup I'de saptanırken, gruplar arasında splenomegali yönünden farklılık görülmedi. Grup I ile grup II arasında ALT, AST, albumin, konjuge bilirubin değerleri, grup I ile grup III arasında da AST, albumin, konjuge bilirubin ve PT değerleri farklı bulundu. Grup II ve grup III arasında ise bu parametrelerden hiç birinde farklılık bulunmadı.

**Sonuç:** Karaciğer hastalıklarına bağlı enzim yüksekliklerinin diğer nedenlerden ayrılmasında AST, albumin ve konjuge bilirubin değerlerindeki bozukluk ve hepatomegali olması yol gösterici olabilir. Karaciğer hastalıklarının sistemik ve metabolik hastalıklardan ayrımında ALT yüksekliklerinin düzelebilen nedenlerden ayrımında ise PT uzunluklarının karaciğer hastalıkları lehine olduğu düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aminotransferaz yüksekliği, Çocukluk çağı

T Klin Pediatri 2002, 11:131-138

### Summary

**Aim:** In this study causes of symptomatic and asymptomatic elevation of aminotransferase (AT) levels in childhood was evaluated and useful variables for differential diagnosis was assessed.

**Materials and Methods:** 153 symptomatic and asymptomatic children followed for 8 months to 26 months(except neonatal period and chronic hepatitis B) with elevated AT levels diagnosed due to different noninvasive and invasive methods were evaluated. The causes of an elevated AT levels were divided into three groups. Group I (n:48) were consist of hepatic reasons and systemic- metabolic diseases were in group II (n: 44) while spontan remission of AT abnormalities within six months of evaluation were in group III (n:61). The groups were analyzed for hepatomegaly, splenomegaly, alanine and aspartate aminotransferase, albumin conjugated bilirubin and prothrombin time.

**Results:** Hepatomegaly was more common in group I. Although splenomegaly was not different between all groups. ALT, AST, albumin and conjugated bilirubin and prothrombin time were different between group I and III. There were no differences of these parameters between group II and group III.

**Conclusion:** Our results implicate that abnormal levels of AST, albumin, conjugated bilirubin and hepatomegaly may be helpful to differentiate elevated AT levels due to liver diseases from other reasons. To differ liver diseases from systemic-metabolic diseases high ALT levels, from spontan healing pathologies long PT levels are in favor of liver diseases.

**Key Words:** Elevation of aminotransferase levels, Childhood

T Klin J Pediatr 2002, 11:131-138

Aminotransferaz yükseklikleri, çocukluk çağında sık rastlanan ve pediatrik gastroenteroloji ünitelerinde uzun süreli izlem gerektirebilen bir tablodur. Asemptomatik bir çocukta preoperatif dönemde veya tesadüfen enzim yüksekliğine

rastlanabildiği gibi birçok sistemik hastalık ve primer karaciğer hastalıkları farklı semptomlarla birlikte bu yüksekliğe neden olabilir. Değişik noninvaziv ve invaziv incelemelerle enzim yüksekliklerinin nedenleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Literatürde erişkin yaşta semptomatik, asemptomatik veya tesadüfen saptanan enzim yüksekliklerinin etyolojisini araştıran ve farklı tablolara bağlı enzim yükseklikleri bildiren birçok yayın bulunmaktadır (1-5). Çocukluk çağındaki yayınlarda da genellikle değişik hastalıkların karaciğer bulguları bildirilmekte ve bazı hastalıkların kronik karaciğer hastalıklarını taklit eden tablolarına dikkat çekilmektedir (6-9).

Bu çalışmada da semptomatik veya asemptomatik aminotransferaz yüksekliği nedeniyle izlenen vakalar değerlendirilerek enzim yüksekliğine yol açan nedenler gruplandırıldı. Primer karaciğer hastalığı saptanan vakalar grup I, değişik sistemik ve metabolik hastalıklara bağlanan enzim yükseklikleri grup II olarak adlandırıldı. İzlem sırasında altı ay içinde düzeldiği saptanan enzim yükseklikleri de grup III olarak ayrıldı. Bu gruplar ilk değerlendirmedeki hepatomegali/splenomegali ve değişik laboratuvar parametreleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, albumin, konjuge bilirubin, protrombin zamanı) yönünden karşılaştırılarak grupların ayırımında faydalanılabilecek basit özellikler belirlenmeye çalışıldı. Genel olarak çocukluk çağında enzim yüksekliklerinin nedenleri gözden geçirildi.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada hastanemiz pediatrik gastroenteroloji ünitesinde Eylül 1998-Ocak 2001 tarihleri arasında en az bir ay ara ile iki kez 60 Ü/L'nin üzerinde ALT ve/veya AST yüksekliği saptanan 153 vaka değerlendirildi. Hepatit B enfeksiyonlarına ülkemizde ve hastanemizde sık rastlanmaktadır, izlemleri sırasında karaciğer biyopsisi yapılmasını gerektiren 93 kronik B hepatitli vaka, istatistiksel değerlendirmeyi etkilememek için bu çalışmaya katılmadı. Ayrıca yenidoğan döneminde ve neonatal kolestaz tablosu ile gelen 49 hasta çalışmanın dışında bırakıldı.

Öykü, öz ve soygeçmiş özellikleri, fizik muayene bulguları ile değerlendirilen hastalara gerekli görülen laboratuvar incelemeleri (hemogram, idrar analizi, akciğer grafisi, tele, EKG, eritrosit sedimentasyon hızı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total ve konjuge

bilirubin, total protein, albumin, total lipid, kolesterol, gamaglutamiltranspeptidaz, kreatinin fosfokinaz, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı (PT-PTT), abdominal ultrasonografi ve doppler ultrasonografi, ferritin, T3, T4, TSH, viral markerlardan HBsAg, anti HBs, anti HBc IgM/IgG, anti HAV IgM/IgG, anti HCV, TORCH-EBV IgM ve salmonella-brusella grup aglütinasyonları, VDRL, NH<sub>3</sub>, laktik asit, pürivik asit, idrar kan aminoasitleri, idrar organik asit profili, idrarda redüktan madde ve şeker kromatografisi, alfa-1 antitripsin, seruloplazmin, bakır, 24 saatlik idrarda bakır, IgG, IgA, IgM, antikorlar (ANA, anti ds-DNA, SMA, LKM), gluten sensitif enteropatiye ait antikorlar (AGA IgA/IgG, EMA IgA), safra asitleri, idrarda mukopolisakkarit düzeyleri, ter testi, kan ve idrar kültürü, kemik iliği aspirasyonu, ekokardiografi, abdominal tomografi, hepatobilier sintigrafi, MR kolanjiografi, bilgisayarlı beyin tomografisi gibi) hastanemizde ve değişik merkezlerde yapıldı.

Karaciğer histolojisi grup I'den 43 hastada, grup II'den karaciğerde steatoz saptanan 5 hastada, glikojen depo hastalığı olan 4 hastada ve hemosiderozisli 2 hastada olmak üzere toplam 54 vakada değerlendirildi. Karaciğer dokusunda kuru bakır ağırlığı ve immünohistokimyasal çalışma gerekli vakalarda tanı için kullanıldı. İki vaka ince barsak biyopsisi ile gluten sensitif enteropati tanısı aldı.

İstatistiksel değerlendirmede khi-kare ve oneway anova testi kullanıldı.

### Sonuçlar

Yaşları 3 ay-16 yıl arasında değişen 69 kız, 84 erkek toplam 153 vaka değerlendirildi. Vakaların izlem süreleri 8 ay-26 ay arasında değişiyordu. Klinik ve değişik noninvaziv-invaziv incelemelerle enzim yüksekliklerinin nedeni saptanan bu vakalardan, primer karaciğer hastalığı olarak kabul edilen 48 vaka grup I'i oluşturdu (Tablo 1). Bu grupta sadece kronik C hepatitli üç vakaya ve kronik karaciğer hastalığı tablosundaki iki vakaya düzeltilemeyen kanama riski nedeniyle karaciğer biopsisi yapılamadı. Grup I'deki diğer vakaların

tanıları karaciğer biyopsisi ile doğrulandığından bu iki vaka siroz ve kronik hepatitten ayrı olarak belirtildi. Kronik C hepatiti tanısı alan yedi vakadan dördü kronik böbrek yetmezliğinde ve hemodializ programında idi, üç vakada ise değişik hematolojik nedenlerle birçok kez kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü mevcuttu. Siroz, kronik karaciğer hastalığı ve kronik hepatit vakalarında etyoloji belirlenemedi. Bilier siroz olan vakaların tümü opere veya nonopere bilier atrezili vakalardı. Wilson hastalığı metabolik bir hastalık olmasına karşın, kronik karaciğer hastalığı tablosunun ön planda olması ve vakaların tümünde karaciğerde siroz saptanması nedeniyle bu grupta değerlendirildi. Benign rekürrent kolestaz tanısı konan vaka, bulguların altı ay içinde düzelmesine rağmen rekürensleri de izlendiğinden bu gruba alındı.

Enzim yüksekliklerinin nedeni değişik metabolik ve sistemik hastalıklara bağlanan 44 vaka ise grup II'yi oluşturdu (Tablo 2).

Hepatosteatoz saptanan 15 vakanın beşinde obesite (ikisinde Laurence-Moon-Biedle sendromu, üçünde eksojen obesite), üçünde kistik fibrozis, üçünde malnütrisyon ve birer vakada tip 1 diabetes mellitus, organik asidemi, hiperkolesterolemi ve steroid kullanımı yağlanma nedeni olarak belirlendi. Onbeş vakadan beşine (Laurence Moon Biedle sendromlu iki vaka, eksojen obesite, organik asidemi ve diabetli birer hasta) yapılan karaciğer biopsisinde de steatoz gösterildi. Glikojen depo hastalığı tanıları karaciğer histopatolojisi ile kondu, enzim analizi bu hastalarla birlikte gruptaki diğer metabolik hastalıklarda da yapılamadı. Dejeneratif santral sinir sistemi hastalığı olarak belirtilen iki vakada belirgin hipotoni nedeniyle klinik olarak serebrohepatorenal sendrom ve hepatoserebral dejenerasyon düşünüldü. Biopsi ile hemosiderozis tanısı doğrulanan iki vaka da talassemi major nedeniyle izlenmekteydi.

İzlemleri sırasında altı ay içinde enzim yüksekliklerinin düzeldiği saptanan 61 vaka grup III'ü oluşturdu. Bu vakaların etyolojik değerlendirmesi Tablo 3'dedir.

Otuz sekiz vakada klinik ve basit laboratuvar bulguları ile viral enfeksiyon düşünüldü, TORCH-

**Tablo 1.** Primer karaciğer hastalığına bağlı enzim yüksekliği olan vakaların (Grup I) etyolojik değerlendirilmesi

	n
Kronik C hepatiti	7
Siroz	5
Safra duktus azlığı	5
Bilier siroz	5
Dev hücreli hepatit	5
Wilson sirozu	4
Otoimmün hepatit	4
Konjenital hepatik fibrozis	4
Kronik hepatit	3
Kolestatik hepatit	3
Kronik karaciğer hastalığı	2
Benign rekürrent kolestaz	1
<b>Toplam</b>	<b>48</b>

**Tablo 2.** Enzim yüksekliğine neden olan metabolik ve sistemik hastalıklar (Grup II)

	n
Hepatosteatoz	15
Gluten sensitif enteropati	2
Glikojen depo hastalığı	4
Hepatoblastom	1
Kollajen doku hastalığı	3
Karaciğerde kisthidatik	1
ALL rölaps	2
Gaucher hastalığı (tip 1)	1
Kardiyomyopati	2
Tirozinemi (Akut infantil tip)	1
Primer kas hastalığı	2
Hipotiroidi	1
Dejeneratif SSS hastalığı	2
Mukopolisakkaridoz	1
Nieman Pick hastalığı	2
Galaktozemi	2
Hemosiderozis	2
<b>Toplam</b>	<b>44</b>

EBV IgM dışında ayrıntılı viral çalışma yapılamadı.

Her üç grubun yaş ortalamaları oneway anova testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Hepatomegali (HM) ve splenomegali (SM) yönünden gruplar karşılaştırıldığında, splenome-

**Tablo 3.** Altı ay içinde enzim yüksekliği düzelen 61 vakanın etyolojik değerlendirilmesi (Grup III)

	n
Viral enfeksiyon	38
HAV enfeksiyonu	10
CMV enfeksiyonu	8
Sepsis ve bakteriyel enfeksiyon	2
Salmonellozis	1
Toksoplazmozis	1
İlaca bağlı	1
Toplam	61

**Tablo 4.** Grupların yaş ortalamaları

Gruplar	Yaş ortalamaları
Grup I	5.54±5.14
Grup II	4.71±4.77
Grup III	5.04±4.60

p=0.7067

**Tablo 5.** Grupların hepatomegali yönünden karşılaştırılması

Gruplar	HM yok	HM var
Grup I	15 (%31.9)	32 (%68.1)
Grup II	15 (%34.1)	29 (%65.9)
Grup III	38 (%62.3)	23 (%37.7)

khi-kare=12.74906, p=0.00170, p&lt;0.05

gali olması gruplar arasında farklılık göstermezken, hepatomegali olması önemli bulundu (Tablo 5 ve 6).

Hepatomegali yönünden grupların kendi aralarında karşılaştırılması ise Tablo 7'dedir.

En az hepatomegali saptanan grup III'ün grup I ve grup II'den istatistiksel olarak farklı olmasına karşın, grup I ile grup II arasında HM yönünden farklılık olmadığı görüldü. Gruplar arasında genel olarak istatistiksel fark yaratmayan SM'nin de grupların kendi aralarında karşılaştırılmaları Tablo 8'dedir.

Grup I ile grup III arasında SM yönünden farklılık olmasına karşın, diğer gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Grupların ALT, AST, albumin, konjuge bilirubin (KB) ve protrombin zamanı (PT) değerlerinin ortalamaları ve oneway anova testi ile karşılaştırılmaları Tablo 9'dadır.

Bu sonuçlarla gruplar arasında ALT değerleri yönünden fark görülmemesine karşın AST, albumin KB ve PT değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.

Bu parametrelerin farklı gruplar arasında (grup I ile grup II, grup I ile grup III, grup II ile grup III) t-testi ile karşılaştırılmaları Tablo 10'da gösterilmektedir.

**Tablo 6.** Grupların splenomegali yönünden karşılaştırılması

Gruplar	SM yok	SM var
Grup I	25 (%53.2)	22 (%46.8)
Grup II	29 (%65.9)	15 (%34.1)
Grup III	44 (%72.1)	17 (%27.9)

khi-kare=4.21304, p=0.12166, p&gt;0.05

**Tablo 7.** Farklı grupların HM yönünden karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	khi-kare	p
Grup I ile grup II	0,04869	0,82535
Grup I ile grup III	9,80379	0,00174*
Grup II ile grup III	8,13428	0,00434*

\*: p&lt;0,05

**Tablo 8.** Farklı grupların SM yönünden karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	khi-kare	p
Grup I ile grup II	1,52338	0,21711
Grup I ile grup III	4,12745	0,04219*
Grup II ile grup III	0,46705	0,49435

\*: p&lt;0,05

**Tablo 9.** Grupların ALT, AST, albumin, KB ve PT değerleri

	ALT (Ü/L) ort±SE	AST (Ü/L) ort±SE	Albumin (gr/dl) ort±SE	KB (mgr/dl) ort±SE	PT (saniye) ort±SE
Grup I	224±29	287±49	3.64±0.12	1.84±0.26	15.94±0.59
Grup II	141±22	133±20	5.60±0.95	0.62±0.09	14.38±0.37
Grup III	180±21	163±21	4.27±0.07	0.97±0.16	13.86±0.14
p	0.0803	0.0034*	0.0244*	0.0001*	0.0005*

\*:p&lt;0.05

**Tablo 10.**Farklı gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasına ait istatistiksel değerlendirme

Karşılaştırılan gruplar	Ortalamaların karşılaştırılmasına ait p değerleri				
	ALT	AST	Albumin	KB	PT
Grup I ile grup II	0.030*	0.006*	0.00*	0.049*	0.702
Grup I ile grup III	0.228	0.025*	0.007*	0.00*	0.001*
Grup II ile grup III	0.216	0.314	0.075	0.17	0.208

\*: p&lt;0.05

Tablodan da görüldüğü gibi grup I ile grup II arasında ALT, AST, albumin ve KB değerlerinde farklılık olmasına rağmen PT değerlerinde farklılık görülmemektedir. Grup I ile grup III arasında da AST, albumin, KB ve PT değerlerinde farklılık olmaktadır. Grup II ile grup III arasında bu parametreler yönünden farklılık izlenmemektedir. Bir başka deyişle ALT değerleri grup I ve grup II arasında farklılık gösterirken, AST, albumin, KB ve PT değerleri grup I'de, grup II ve grup III'den farklı bulunmaktadır.

### Tartışma

Genel olarak karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılan aminotransferazlar, karaciğerin biyosentetik fonksiyonlarından bağımsız, hepatosellüler hasarın hassas göstergeleri olarak kabul edilir. AST karaciğerle birlikte kalp ve iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, karaciğer, lökosit ve eritrositlerden kaynaklanırken, ALT sadece karaciğerde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğundan AST'ye göre hepatosellüler hasara daha spesifiktir (10).

En belirgin aminotransferaz yükseklikleri akut hepatosellüler hasara yol açan akut viral hepatit, hipoksi, hipoperfüzyon, toksik hasar veya Reye sendromu gibi nedenlerle görülür. Kronik karaciğer hastalıklarında, intra veya ekstrahepatik bilier obstrüksiyonda aminotransferaz yükseklikleri daha az belirgindir. Akut hepatitlerde ALT, alkolik karaciğer hasarında, fulminan echovirus enfeksiyonunda ve bazı metabolik hastalıklarda ise AST yükseklikleri ön planda olabilir. Enzim değerlerindeki düzelme hepatitin iyileşmesine veya masif hepatosit hasarına bağlı olabildiğinden diğer karaciğer fonksiyon testleri ve özellikle protrombin zamanı bu tabloların ayrımında önemli rol oynar (10,11).

Çocukluk çağında primer karaciğer hastalıkları dışında enfeksiyöz, sistemik ve metabolik birçok hastalık enzim yüksekliklerine yol açabilir. Birçok bakteriyel (sepsis, bakteriyemi, salmonella, brusella, tuberküloz gibi), viral (CMV, Ebstein-Barr virusu gibi), parazitik (E.histolytica, kisthidatik, askariasis gibi) ve immün yetmezlikli bireylerde fungal ajanlar bağlı enzim yükseklikleri olabilir, enfeksiyonun düzelmesi ile enzimler de normale döner (12-16).

Metabolik hastalıkların çoğu karaciğeri etkiler. Akrafa evliliklerinin sık olduğu ülkemizde glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, Gaucher, Niemann-Pick, Wolman, kolesterol ester depo hastalığı, mukopolisakkaridazlar, tirozinemi,  $\alpha_1$ -antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, hemokromatozis, üre siklus defektleri, mitokondrial yağ asidi oksidasyon defektleri, safra asit metabolizma bozuklukları ve Wilson hastalığı gibi birçok metabolik hastalık enzim yüksekliğine neden olabilir (17-26). Çok farklı klinik tablolarla birlikte sadece enzim yüksekliği ile belirtilen gluten sensitif enteropati de araştırılması gereken hastalıklar arasındadır (27).

Sistemik hastalıklardan karaciğerde hipoksiye neden olabilen kalp hastalıkları, şok, dehidratasyon, orak hücreli anemi, talassemi, kollajen doku hastalıkları, troid ve adrenal hastalıkları, obezite, malnütrisyon, diabetes mellitus, hipopituitarizm, amiloidoz, malign hastalıklar, lenfositik sendromlar değişik bulgularla birlikte enzim yüksekliklerine de yol açabilir. Çocukluk çağından mükümler distrofi vakalarının da kreatinkinaz yükseklikleri ile birlikte ALT/AST yüksekliklerine yol açabileceği bildirilmektedir (6, 28-32). Bazı ilaçlar, toksik ajanlar, total parenteral beslenme ile AST-makroenzim oluşumu gibi nadir nedenler de enzim yüksekliklerine neden olabilir (33, 34).

ALT/AST yüksekliğine neden olan primer karaciğer hastalıklarından kronik hepatit tanısında enzim yüksekliklerinin altı aydan uzun sürmesi esas alınmaktadır (35). Kronik hepatite neden olan Wilson hastalığı ve otoimmün hepatit gibi hastalıkların ise altı ay beklemeksizin erken tanı ve tedavisi ile hastalığın prognozu değişebilmektedir (16, 26, 36). Ayrıca kronik karaciğer hastalığını taklit edebilen konstriktif perikardit gibi bazı hastalıkların tedavisi ile enzim yükseklikleri de düzelmektedir. Diğer taraftan bazı viral enfeksiyonlara ve ilaçlara bağlı karaciğer enzim yükseklikleri altı aydan kısa sürede kendiliğinden düzelebilmektedir. Bu çok farklı tabloların primer karaciğer hastalıklarından ayrılmasında öykü, fizik muayene, öz ve soygeçmiş ışığında değişik tetkikler yapılmakta, invaziv bir tetkik olan karaciğer histolojisi gereken vakalarda değerlendirilmektedir (7, 37, 38).

Enzim yükseklikleri ile ilgili yurtdışı yayınlarda daha çok erişkin çağda asemptomatik vakaları inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak kronik karaciğer hastalığı olmadığı bilinen ve altı aydan uzun süreli asemptomatik vakalar araştırılmıştır. Enzim yüksekliklerinin 0,7-8 kat arasında değiştiği bu çalışmalarda sıklıkla kronik hepatit ve steatoz saptanmış ve tanıda karaciğer biyopsisinin gerekliliği vurgulanmıştır (1, 2, 4).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da sistemik veya kronik karaciğer hastalığı olmayan ve bir kez enzim yüksekliği saptanan 100 erişkin vakada HBV enfeksiyonu steatozdan sonra en önemli neden olarak belirtilmiştir (3).

Son yayınlarda asemptomatik erişkin vakalarda iki kattan az enzim yüksekliklerinde sık rastlanan hepatik ve nonhepatik nedenler ayrıldıktan sonra hafif enzim yüksekliklerinin klinik olarak önemli sayılmayabileceği belirtilmektedir (4, 39).

Çocukluk çağında ise daha çok spesifik hastalıklara veya mükümler distrofi ve hipertroidi gibi nonhepatik nedenlere bağlı enzim yüksekliklerine ait yayınlarda bulunmaktadır (8, 9, 40, 41).

Bilgilerimize göre ülkemizde çocukluk çağında farklı nedenlere bağlı enzim yüksekliklerinin irdelendiği çalışmalar mevcut değildir. Biz de bu nedenle enzim yüksekliği nedeniyle incelenen semptomatik veya asemptomatik vakaları basit laboratuvar tetkikleri yönünden karşılaştırarak ülkemizde ilk aşamada yol gösterici olabilecek özellikleri belirlemeyi amaçladık.

Enzim yüksekliği sınırının 60 Ü/L'nin (1,5 kat) üstü olarak belirlenen bu çalışmada bu değerlerin en az bir ay ara ile iki kez doğrulanmasına dikkat edilerek laboratuvar hatalarından uzaklaşmaya çalışıldı. Enzim yüksekliğine yol açan nedenlerin gruplandırılmasında da vakaların klinik özellikleri esas alınarak metabolik bir hastalık olan Wilson hastalığı hepatik gruba, değişik depo hastalıkları ve steatoz sistemik gruba ayrıldı. Neonatal dönem ve neonatal kolestaz vakaları acil yaklaşım gerektirdiğinden bu çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubundaki vakalarla aynı sürelerde izlenen (enzimleri altı aydan uzun süre normalin birbuçuk katından yüksek olduğu için kara-

ciğer biopsisi de yapılan) 64 kronik B hepatitli vaka da, sayı çokluğu ile grupların analizini etkilememesi için çalışma dışı bırakıldı. Ancak bu yüksek kronik B hepatitli vaka sayısı, ülkemiz gibi HBV enfeksiyonu yönünden orta derecede endemik ülkelerde enzim yüksekliklerinin en sık rastlanan nedeninin HBV enfeksiyonu olduğunu ve öncelikle araştırılması gerektiğini bir kez daha hatırlatmaktadır.

Çalışmamızda aynı gruptaki vakaların farklı klinik, laboratuvar özellikleri ve tanıları olmaları nedeniyle, yaşları dışında gruplar homojen gruplar değildir. Gene de aynı parametrelerin değerlendirilmesinde gruplar arasında bazı farklılıklar görüldü.

Çalışmamızda fizik muayenede saptanan hepatomegali, altı aydan önce spontan düzelen grupta diğer gruplardan istatistiksel farklılık yaratacak kadar az vakada saptandı. Splenomegali de benzer şekilde bu grupta hepatik gruptan istatistiksel farklılık yaratacak kadar az vakada görüldü. Bu bulgular altı aydan önce düzelen grupta hepatomegali ve splenomegaliye daha az rastlandığını, hepatosplenomegali saptanmasının karaciğer hastalıkları ile sistemik-metabolik nedenlere bağlı enzim yüksekliklerinin ayırıcı tanısında önemli olmadığını düşündürmektedir. Hepatik grup ile sistemik-metabolik hastalık grubu arasında da ALT, AST, albumin ve konjuge bilirubin değerleri istatistiksel olarak farklı bulundu. Bu parametrelerin hepatik grupta daha bozuk olması, karaciğer hastalıklarının doğal bir sonucu sayılabilir. Hepatik ve sistemik-metabolik hastalık grupları arasında PT değerlerinin farklı olmaması ise, sistemik metabolik hastalık grubunda hematolojik hastalıklara bağlı bozuklukların fark yaratmamasına bağlanabilir.

Hepatik ve düzelen grup III arasında da AST, albumin, konjuge bilirubin ve PT değerleri fark yaratırken, ALT sonuçları farklı bulunmadı. Viral enfeksiyonların seyri sırasında çok yüksek ALT değerlerinin görülebilmesi arada anlamlı fark yaratmamış olabilir. Diğer parametrelerin ise geçici enzim yüksekliklerini kapsayan grupta karaciğer hastalıklarını içeren gruptan farklı olması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç olarak, karaciğer hastalıklarına bağlı ALT/AST enzim yüksekliklerinin sistemik-metabolik hastalıklardan ve altı ay içinde enzim yükseklikleri kendiliğinden düzelebilen değişik nedenlerden ayrılmasında AST, albumin ve konjuge bilirubin değerlerindeki bozukluk yol gösterici olabilir. Karaciğer hastalıklarının sistemik ve metabolik hastalıklardan ayrımında ALT yükseklikleri, düzelebilen nedenlerden ayrımında ise PT bozuklukları karaciğer hastalıkları lehine düşünülebilir. Sistemik-metabolik hastalıklar ile düzelebilen nedenler arasında bu parametreler yönünden farklılık saptanmamasının bu yorumların güvenilirliğini arttırdığını düşünüyoruz. Fizik muayenede hepatosplenomegali saptanması da karaciğer hastalıklarına özgü bir bulgu olmamasına rağmen, kendiliğinden düzelebilen vakalarda daha az rastlanmaktadır.

Sonuçlarımız enzim yüksekliği nedeniyle araştırılan vakalara genel yaklaşım yönünden önemli olabilir. Karaciğer hastalıklarında veya diğer nedenlere bağlı enzim yüksekliklerinde bizim vakalarımızdaki gibi çok farklı nedenler ve klinik tablolar olabildiğinden her vaka genel yaklaşımlar içinde ancak kendine özgü değerlendirilmelidir.

**Teşekkür:** İstatistiksel değerlendirmeyi yapan **GATA Halk Sağlığı ABD'den Dr Tayfun Kır'a teşekkür ederiz.**

#### KAYNAKLAR

1. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989;9:193-7.
2. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson HS. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:109-13.
3. Mert A, İlhan M, Şentürk H, Başaran G, Bahçecioğlu. Rastlantisal alanin transaminaz yüksekliği saptanan olgularda etyoloji. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8:28-30.
4. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
5. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3010-14.

6. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997;86:238-41.
7. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30:48-53.
8. Morse RP, Rosman P. Diagnosis of occult muscular dystrophy: Importance of the chance finding of elevated serum aminotransferase activities. *J Pediatr* 1993;122:254-6.
9. Bader AA, August GP, Austin A. Hypertransaminasemia in two children with hyperthyroidism. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2001;32:484-6.
10. Herrera JL. Abnormal liver enzyme levels, the spectrum of causes. *Postgrad Med* 1993;93:113-6.
11. Crazi A, Almasia P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25:47-51.
12. El-Newihi H, Alamy ME, Reynolds TB. Salmonella hepatitis: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;24:516-9.
13. Özen H, Seçmeer G, Kanra G, Ecevit Z, Ceyhan M, Dursun A, et al. Typhoid fever with very high transaminase levels. *Turk J Pediatr* 1995 ; 37 : 169-71.
14. Serez K, Üre Ü, Ger E, Uzunoğlu S, Ergen K, Kumbasar B. Sifilitik hepatit, bir vaka sunumu. IV.Ulusal Hepatoloji Kongresi p:243, 14-16 Haziran 2001, İstanbul.
15. Laskus T, Lupa E, Cianciara J, Slusarczyk J. Cytomegalovirus infection presenting as hepatitis. *Digestion* 1990; 47: 167-71.
16. Özen H, Koçak N. Hipertansaminazemiye ve hepatomegaliye neden olan viral hepatit dışı nedenler. *Katki Pediatri Dergisi* 1998;19:661-74.
17. Beutler E. Galactosemia: screening and diagnosis. *Clin Biochem* 1991; 24: 293-300.
18. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72: 263-7.
19. Gürakan F, Koçak N, Özsoylu Ş, Yüce A. Evaluation of 87 patients with Niemann Pick disease. *Doğa Turk J Med Scien* 1993; 17: 145-51.
20. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
21. Coşkun T, Özalp İ, Koçak N, Yüce A, Çağlar M, Berger R. Type 1 hereditary tyrosinaemia: Presentation of 11 cases. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 765-70.
22. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1999; 30: 34-9.
23. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-9.
24. Elias E, Gray RGF, Poulton K, Green A. Ethylmalonic adipic aciduria- a treatable hepatomuscular disorder in two adult brothers. *J Hepatol* 1997; 26:433-6.
25. Balistreri WF. Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism – clinical implications. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 459-77.
26. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28: 28-36.
27. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999 ; 29 : 654-7.
28. Teem WR, Boyle JT. Severe cardiomyopathy simulating hepatitis in adolescence. *Clin Pediatr* 1986; 25: 260-5.
29. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol* 1992;87:831-6.
30. Sola J, Pardo-Mirdan FJ, Zozaya J, Quiroga J, Sangro B, Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver* 1991;11:193-7.
31. Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, Kinloch JD, Burroughs AK. Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology* 1995; 109:1324-27.
32. Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Özen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1099-1100.
33. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118:424-8.
34. Foust RF, O'Brien JF, Schiff ER. Isolated aspartate aminotransferase elevation due to macroenzyme formation with liver biopsy correlation. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 88-90.
35. Levine R, Ranek L. Asymptomatic chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1970; 58:371-8.
36. Krawitt ED. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 897-903.
37. Akarca US, Günşar F, Ersöz G, Karasu Z, Vardar R, Kılınçsoy N, ve ark. Transaminaz yüksekliği nedeniyle gönderilen hastalarda tanılar. *Turk J Gastroenterol* 2000, 11 suppl 1, 94. 17.Ulusal Gastroenteroloji Haftası p:337, 3-8 Ekim 2000, Antalya.
38. Tuncer İ, Uygan İ, Uğraş S, Türkoğan K, Kösem M, Özen S, ve ark. Hepatomegali ve/veya karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle biopsi uygulanan olguların histopatolojik özellikleri. IV.Ulusal Hepatoloji Kongresi p:245, 14-16 Haziran 2001, İstanbul.
39. Whitney JP. Liver enzymes and liver biopsy. *Ann Intern Med* 1990;112:311.
40. Urgancı N, Erkan T, Serdaroğlu P, Özçelik P, Doğan S, Kayaalp N. A rare cause of high transaminasemia: autosomal muscle dystrophy with gama sarcoglycan. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2001; 32:327-9.
41. Schwarz KB, Burris GC, de Mello DE, Hyams JS, Biller JA, Maksimik MG, et al. Prolonged elevation of transaminase concentration in children with unsuspected myopathy. *Am J Dis Child* 1984;138:1121-24.

**Geliş Tarihi:** 15.01.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Tümay DOĞANCI

SSK Ankara Çocuk Hast. Eğitim Hastanesi  
Dışkapı, ANKARA