

Derleme

Çocuklarda Aminotransferaz Yüksekliği

Derya ALTAY

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Vücudumuzun en büyük iç organı olan karaciğer; metabolik, hematopoetik ve immün bir organdır. Pek çok fonksiyonu olmasından dolayı ilaçlar, enfeksiyonlar gibi dış faktörlerden etkilenebilirliği de o kadar fazladır. Aminotransferazlar, karaciğer hasarı veya hastalığını değerlendirmede sıklıkla kullanılan biyokimyasal testlerdir. Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferazı içeren bu testler klinik pratikte tam karşılığı olmasa da karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinmektedir. Rutin poliklinik kontrollerinde sıklıkla bakılan aminotransferazların yine sıklıkla hafif derecede yüksekliği ile karşılaşılmaktadır. Bu durumda çocuk gastroenteroloji bölümü ile konsulte edilen hastalara ayrıntılı değerlendirme yapılmaktadır. Bu derlemede aminotransferaz yüksekliğine neden olan hastalıklar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aminotransferaz, çocuk, karaciğer

ABSTRACT

Elevated aminotransferase levels in children

Liver, the largest internal organ of our body, is a metabolic, hematopoietic and immune organ. Due to its many functions, liver may be commonly impacted by external factors such as drugs and infections. For the evaluation of the liver damage or disease, aminotransferases are frequently used as biochemical tests. These tests including aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), are known in clinical practice as liver function tests, inadvertently. Serum aminotransferase levels are measured often during routine polyclinic controls of the patients and levels are frequently observed as slightly high. In this instance, further through evaluation is performed to the patients by consulting with pediatric gastroenterology department. In this review, diseases that cause aminotransferase elevation were revised.

Key words: Aminotransferase, pediatric, liver

Karaciğer fonksiyon testleri geniş bir başlığı kapsamaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazı (ALT) laktat dehidrogenaz hepatoselüler hasarı; protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, INR (International Normalized Ratio), albümin, faktör 5 ve 7 sentez fonksiyonları; gama glutamil transpeptidaz, alkalin fosfataz, 5' nükleotidaz safra akışı ve kolestaz; bilirubin, serum safra asitleri hepatic ekskresyon fonksiyonları hakkında bilgi verir (1).

ALT sadece hücre sitoplazmasında, AST ise hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunur. Karaciğer hastalıklarında ALT, AST'den daha spesifik bir enzimdir. AST ve ALT karaciğer dışında kalp kası, iskelet kası, dalak, akciğer, böbrek, pankreas ve eritrositlerde bulunur. Ancak AST'nin bu organlardaki aktivitesi ALT'den daha yüksek olduğu için bu organ hasarlarında ALT'den çok daha fazla yükselir (2,3).

Biyokimyasal test sonuçlarında aminotransferazlar için belirtilen referans aralıkları genellikle erişkinler için geçerli olmakla birlikte çocuklarla ilgili değerler çoğunlukla çalışma düzeyindedir. England ve ark. 1293 sağlıklı çocuktan elde ettikleri toplam 5011 ALT değeri ile ilgili

yaptıkları çalışmada üst sınır değeri 18 aydan küçük

erkeklerde 60 U/L, kızlarda 55 U/L; 18 ay ile 5 yaş arası erkeklerde 40 U/L, kızlarda 35 U/L olarak saptamışlardır (4). Kelishadi ve ark. nın 10-18 yaş arası 4078 çocukta yaptıkları çalışmada ALT için üst sınırı 40 U/L olarak belirlemişlerdir (5).

Aminotransferaz düzeylerinde 3 katına kadar yüksek değerler hafif derecede, 3-10 kat arası değerler orta derecede ve 10 katından daha fazla değerler ise ağır derecede yükseklik olarak kabul edilir (6).

Hepatotropik virüsler ve sistemik febril enfeksiyona yol açan diğer virüsler sıklıkla hepatite neden olarak aminotransferazlarda farklı düzeylerde yüksekliğe neden olurlar. Tablo 1'de aminotransferaz yüksekliğine yol açan enfeksiyöz hastalıklar görülmektedir. Bakteriyel sepsis, parazitik ve fungal enfeksiyonların seyri sırasında yine aminotransferazlar etkilenebilir (7).

Hepatit virüslerini içeren serolojik panel ilk basamak tetkikleri arasında yer alır. Öncesinde sağlık problemi olmayan bir çocukta bulantı, kusma, halsizlik, ishal yakınmaları eşliğinde aminotransferaz düzeylerinde 10 katından daha fazla artış söz konusu olduğunda akut hepatit-A enfeksiyonu açısından

mutlaka tetkik edilmelidir (8). Hepatit-A aşısının rutin aşı programına girmesi nedeniyle hastalığın görülme oranında düşüş beklenmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde halen sıklıkla görülen bruselloz, ülkemizin doğu ve güneydoğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Birçok organı tutabilen bruselloz akut hepatit tablosuna yol açarak karaciğer enzimlerinde orta veya ağır düzeyde bir artışa neden olabilmektedir (9).

Teitelbaum ve ark. (10) çocuklarda rotavirüs gastroenteritine bağlı olarak sıklıkla hafif düzeyde aminotransferaz yüksekliği olabileceğini belirtmişlerdir.

Tablo 1. Aminotransferaz yüksekliğine yol açan enfeksiyöz hastalıklar

| |
|--|
| Bakteriyel: Brusellosis, streptococcus, salmonella, tuberculosis, Borrelia burgdorferi, leptospirosis |
| Viral: Hepatitis A, B, C, D, E, non A-E, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes Simplex, Adenovirus, Arbovirus, Coxsackie virus, Enterovirus, Human Immunodeficiency Virus, Paramyxovirus, Rubella, Rubeola, Varicella Zoster, Crimean Congo Hemorrhagic Fever |
| Parazitik: Entamoeba histolytica, entamoeba granulosus, ascariasis, toxocariasis, fasciola hepatica, leishmaniasis, schistosomiasis, toxoplasmosis |
| Fungal: Candidiasis, histoplasmosis, coccidiomycosis, cryptococcosis, aspergillosis |

Obezite tüm dünyada yaygınlaştığı gibi ülkemizde de hızla artmaktadır. Ülkemizde çeşitli illerde yapılan çalışmalarda çocuklarda obezite oranının %9-27 arasında değiştiği bildirilmektedir (11). Engelmann ve ark. (12) obez infant ve çocuklarda ALT yüksekliğinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Çocuklarda obezitenin artması ile birlikte nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da daha sıklıkla tanı almaya başlamaktadır (13). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, obeziteden başka Tip-2 diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi metabolik hastalıklar ile de birliktelik göstermektedir (14).

Antibiyotikler, antitüberküloz ilaçlar, antikonvulzanlar, parasetamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kemoterapötikler, bitkisel çaylar, yüksek doz vitaminler ve mantarların aminotransferazlarda yüksekliğe neden olabildikleri bilinmektedir (15). Hastalar özellikle son 3-6 ay içerisinde kullandıkları ilaçlar açısından sorgulanmalıdır.

Tiroid hormonları, organların büyümesi, gelişmesi ve fonksiyonları için gerekli hormonlardır. Bu hormonlar, hepatositler dahil tüm hücrelerde bazal metabolik hızı düzenler. Bu hormonlarla ilgili bozukluklarda karaciğer fonksiyonları da etkilenmektedir (16).

Doğumsal metabolizma hastalıkları, protein, karbonhidrat ve yağların sentez veya katabolizmasında

anormalliklere yol açan enzim defektleri nedeniyle ortaya çıkan hastalıklardır. Çocuklarda nadir görüldükleri düşünülse de tüm karaciğer hastalıklarının %20-30'unu oluşturur (17). Bu nedenle devam eden aminotransferaz yüksekliği, hekimi altta yatan karaciğer hastalığı veya multisistem tutulumlu metabolik hastalıklar açısından uyarmalıdır. Tablo 2'de aminotransferaz yüksekliğine yol açabilen metabolik hastalıklar görülmektedir.

Tablo 2. Aminotransferaz yüksekliğine yol açan metabolik hastalıklar

| | |
|---------------------------------|--|
| Alfa-1 antitripsin eksikliği | Glikojen depo hastalığı (Tip 1,3,4,6,9,11) |
| Kistik fibroz | Mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları |
| Familiyal intrahepatik kolestaz | Tirozinemi tip-1 |
| sendromları | Üre siklus defekti |
| Safra asit sentez bozukluğu | Dallı zincirli aminoasit bozuklukları |
| Wilson hastalığı | Primer hiperokzalüri |
| Neonatal hemokromatoz | Familiyal hiperkolesterolemi |
| Herediter fruktoz intoleransı | Gaucher hastalığı |
| Kolesteril ester depo hastalığı | Niemann Pick tip C |
| Eritropoetik protoporfiriya | |
| Galaktozemi | |

Alfa-1 antitripsin eksikliği, otozomal resesif geçişli olup çocuk hastalarda neonatal kolestaz, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. PiZZ fenotipi karaciğer hastalığından sorumludur, ancak heterozigot durumunda hepatit C, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kriptojenik siroz gibi diğer karaciğer hastalıklarının riski veya progresyonunda artışa yol açabildiği belirtilmektedir. Karaciğer hastalığının mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalarda mutant Z α_1 antitripsin moleküllerinin hepatositlerden taşınımının azaldığı görülmüştür. Z proteinin hepatositin endoplazmik retikulumunda birikimi, ışık mikroskopisinde karakteristik periyodik asid Schiff-pozitif granüllerin görünümüne neden olur. Ayrıca Z proteinin endoplazmik retikulumda birikmesi, nükleer faktör kapa B, endoplazmik retikulum kaspaz, B-hücre reseptör ilişkili protein 31 ve hücresel antioksidan koruyucu mekanizmaların ortadan kalkışıyla otofajik cevapların aktivasyonuna yol açar. Tüm bu mekanizmalar sonucunda hepatoselüler ölüm gerçekleşir (18).

Kistik fibroz, kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) gendeki mutasyondan kaynaklanan multisistemik tutulumlu genetik bir hastalık olup buna bağlı karaciğer hastalığı da artan bir şekilde tanı almaktadır. CFTR yokluğu, duktular klor sekresyonunu değiştirerek visköz biliyer sekresyon oluşmasına ve

zamanla biliyer obstruksiyon gelişerek fokal biliyer siroz ve sonunda siroza neden olur. Kistik fibroz hastalarının %20-50'sinde karaciğer hastalığı gelişir. Hastalık asemptomatik karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluktan portal hipertansiyon ve kronik karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği siroza kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Ursodeoksikolik asit tedavisi ile safra akışında ve aminotransferazlarda düzelme olduğu gösterilmiştir ancak fibroza ilerlemeyi durdurmadığı belirtilmektedir (19).

Familiyal intrahepatik kolestaz sendromları, hepatosit kanaliküler membran transport mekanizmalarındaki defekt nedeniyle oluşan otozomal resesif geçişli sendromlardır. Progresif famiyal intrahepatik kolestaz-1 (PFIC-1): FIC-1 (ATP8B1) genindeki mutasyondan kaynaklanır. Hastaların kliniğinde sarılık, şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve karaciğer yetmezliğine ilerleme gibi ağır bir klinik form olabileceği gibi, sarılığın eşlik ettiği veya etmediği aralıklı kaşıntı formu da olabilir. FIC-1, hepatositlerin kanaliküler membranında, kolanjiositlerde, ince barsak ve pankreas dokusunda bulunmaktadır. FIC-1 mutasyonu sonucunda safra asitlerinin biliyer ekskresyonu azalmakta ve serum safra asidi düzeyi artmaktadır. ALT, AST ve direkt bilirubin düzeyleri artış gösterirken GGT düzeyi normal veya düşüktür. Karaciğer biyopsisinde bulgular portal inflamasyon ve fibroz varlığına göre değişiklik gösterir. Kolestimamin, ursodeoksikolik asit (UDKA) ve biliyer diversiyon bir kısım hastada etkili olabilir. Son dönem karaciğer yetmezliğinde karaciğer transplantasyonu endikasyonu vardır (19).

PFIC-2: ABCB11 geninde mutasyon vardır. Serum safra asitleri artmış olduğundan dirençli kaşıntı ve kolestaz vardır. AST, ALT düzeyleri yüksek, GGT düşüktür. Karaciğer biyopsisinde inflamasyon, dev hücre transformasyonu, portal fibroz vardır. Çocukluk çağında hepatoselüler karsinoma (HCC) gelişebilir. Bu nedenle serum alfa-fetoprotein düzeyi ve ultrasonografik değerlendirme belli aralıklarla yapılmalıdır. Hafif formu BRIC-2 olarak adlandırılır. Kronik karaciğer yetmezliği, HCC ve şiddetli kaşıntı karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturur (19).

PFIC-3: Multidrug resistans P-glikoprotein, MDR-3 (ABCB4) genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu gen, kanaliküler fosfolipid transportundan sorumludur. Kaşıntı ve sarılık kliniği vardır. Diğer iki durumdan farklı olarak GGT yüksektir. Karaciğer biyopsisinde safra yolu proliferasyonu ve periportal fibroz vardır. MDR3 mutasyonu, tekrarlayan kolesterol safra taşları ile birlikte. Kolesistektomi ve UDKA tedavisi ile tekrarlar önlenir (19).

Safra asit sentez bozuklukları, infantlarda persistan kolestazın %2'sini oluşturur. Kolesterol ile başlayan safra asit sentezi, sitozol, mitokondri ve peroksizomlarda bir dizi enzimatik basamak sonucunda

oluşur. Herhangi bir basamaktaki aksaklık, toksik safra asiti birikimi ile sonuçlanır. En sık görülenlerden 3 β -hidroksisteroid oksidoredüktaz ve 3 β -hidroksi streoid dehidrogenaz eksikliği tedavi edilmediğinde kronik karaciğer hastalığına ilerleyen neonatal kolestaza neden olurlar. Peroksizomal safra asiti sentez bozuklukları arasında en ağır klinik Zellweger sendromunda görülür. Kolik asit ile tedaviye çoğu hasta yanıt verir. Multisistem tutulumu olan hastalarda karaciğer nakil endikasyonu yoktur (20).

ATP7B genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan Wilson hastalığı çocuklarda genellikle rutin fizik muayene sırasında asemptomatik olarak veya kronik hepatit, siroz ve fulminan karaciğer yetmezliği tablosunda saptanabilir. Hastaların bir kısmına kardeşindeki hastalıktan dolayı tarama yapıldığı sırada tanı konur. Nörolojik semptomlarla başvuru daha çok erişkinlerde olmakla birlikte adolesanlarda da ilerleyici disartri, disfaji, apraksi ve tremor şeklinde görülebilmektedir. Nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık üçte birinde psikiyatrik bozukluk olmaktadır. 30000-50000 canlı doğumda bir sıklıkta görülen hastalığın 200'den fazla mutasyonu saptanmıştır (21).

Kayser-Fleisher halkası varlığı, serum seruloplazmin düzeyi düşüklüğü, idrar bakır düzeyinin artışı ve karaciğer biyopsisinde bakır düzeyinin yüksek olduğu görüldüğünde tanı koymak kolaydır ancak bazı hastalarda bulgular bu kadar belirgin olmayabilir. D-penisilamin, trientin ile şelasyon tedavisi Wilson hastalığının ilerlemesini önler, ancak dekompanse siroz, fulminan karaciğer yetmezliği veya nörolojik hasarı geriye döndürmez. Ekstrahepatik bulgular gelişmeden önce yapılan karaciğer transplantasyonu karaciğerdeki metabolik bozukluğu düzeltir (21).

Neonatal hemokromatoz veya neonatal demir depo hastalığı; karaciğer, pankreas, endokrin bezler veya diğer dokularda büyük miktarlarda demir birikimi ile karakterizedir. Fatal neonatal karaciğer hastalığının bir nedenidir. Etkilenen infantlarda perinatal dönemde yüksek ferritin düzeyi, yüksek demir saturasyonu (>%98), hipoalbuminemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve koagulopati vardır. Karaciğerdeki hasar, doğum öncesinde başlamaktadır. Tanı, ya kalp, pankreas ve endokrin bezlerdeki demirin manyetik rezonans spektroskopisi ile gösterilmesiyle ya da dudak veya yanak iç kısmından alınan biyopsilerde asiner tükürük bezlerdeki siderozun gösterilmesiyle doğrulanır. Deferoksamin, E vitamini, N-asetilsistein, selenyum ve prostaglandin-E1 karışımı ile tedavi denenmiş, ancak etkinliği tam gösterilememiştir. Karaciğer transplantasyonu tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (22).

Hereditör fruktoz intoleransı (HFİ), aldolaz-B eksikliği sonucu oluşur ve fruktoz-1-fosfatın dihidroksiaseton fosfat ve D-gliseraldehide dönüşümü bloke olur. Fruktoz-1-fosfatın birikimi ile glikojen fosforilazın inhibisyonuna bağlı olarak hipoglisemi

meydana gelir. Fazla miktarda fruktoz-1-fosfat ATP'nin azalmasına ve buna bağlı olarak yetersiz protein sentezine neden olur. Sonuçta karaciğer ve renal yetmezlik ortaya çıkar. HFI'li hastalar, diyetlerine fruktoz, sukroz veya sorbitol girinceye kadar asemptomatiktir. Hastalığın başlangıç zamanı ek gıdalara geçiş döneminde veya meyve-sebzeler yenmeye başlandığı zamana denk gelir. Fruktoz içeren besin alındığında hipoglisemi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve letarji ile bulgu verir. Tanısı konulmamış olgularda büyüme geriliği, karaciğer hastalığı ve renal tubuler disfonksiyon meydana gelir. Hastalar kendiliğinden tatlı gıdalardan kaçınır ve fruktoz içermeyen gıdalara yönelir. HFI'li hastalarda diş çürüğüne rastlanmaması karakteristiktir. Tedavide fruktoz, sukroz ve sorbitol içermeyen diyet ile beslenme yeterlidir (19).

Fruktoz 1,6-bifosfataz eksikliği ise FBP1 geninde mutasyonla oluşan kadın predominans genetik heterojen bir hastalıktır. Glikoneogenezde defekt olduğu için özellikle glikojen depoları yetersiz yenidoğanlarda açlıkla glikoneogenetik öncüllerin (laktat, gliserol, alanin) birikimine yol açar. Enzim karaciğer, jejunum ve böbrekte eksik olup kan ve idrar laktik asit, keton, alanin, trigliserid, ürik asit birikimi ile sonlanır. Karaciğer biyopsisinde fibrozis olmaksızın yağlı dejenerasyon vardır. Hastalar tatlı ve fruktozlu besinlerden kaçınmaz. Tanıyı karaciğer biyopsisinde enzim eksikliğinin gösterilmesi destekler. Hastalarda fruktoz-sukrozun kısıtlanması yeterlidir, eliminasyon gerekmez (23).

Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzimi eksikliği sonucu oluşur. Q188R mutasyonu en sık görülen mutasyondur. GALT eksikliği galaktoz-1-fosfatın uridin difosfat (UDP) galaktoza dönüşümünü bloke eder. Galaktoz-1-fosfat birikimi hastalığın tipik kliniğine yol açar. Süt alımı ile saatler içerisinde kusma, diyare, letarji ve hipotoni gelişebilir. Devamlı galaktoz alımı hemoliz, karaciğer hastalığı, sarılık, laktik asidoz ve renal tubuler asidoza yol açar. Yenidoğan döneminde Escherichia coli sepsisi ile presente olabilir. Kronik süreçte büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegali, siroz ve katarakt gelişir. Galaktozsuz diyet ile transplantasyona ihtiyaç kalmaz. Yoğun tedaviye karşın mental retardasyon ve over disfonksiyonu gelişebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve asit yakınması olan yenidoğan bebeklerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir (24).

Glikojen Depo Hastalıkları (GDH), glikojen sentez veya katabolizmasını düzenleyen enzimlerdeki defekt sonucu primer olarak karaciğer ve/veya kasları etkileyen hastalıklardır. Kronik karaciğer yetmezliği, hepatik tümörler veya düzeltilemeyen metabolik disfonksiyon varlığında karaciğer nakli endikasyonu vardır. Tip 1, 3, 4, 6 ve 9 glikojen depo hastalığı karaciğer ile sınırlıdır. Tip 6 ve 9 hafif seyirlidir ve karaciğer nakline ihtiyaç duyulmaz (25).

GDH Tip 1: Glukoz-6-fosfataz eksikliği vardır. Glukoz-6-fosfataz eksikliği tip-1a, glukoz-6-fosfataz transporter eksikliği tip-1b olarak adlandırılır. Tip-1b'de farklı olarak nötropeni vardır. Moleküler genetik çalışmalar ile ayırımı yapılır. İnfant birkaç aylık olduğunda açlık hipoglisemileri, karında distansiyon ve büyüme geriliği meydana gelir. İlk semptomlar ek gıdaya geçinceye kadar gözden kaçabilir. Karakteristik taş bebek yüzü, yanaklarda subkutanöz aşırı yağ birikimi neticesinde olur. Distantü karın masif hepatomegaliye bağlıdır. Biyokimyasal olarak açlık sırasında plazma laktat, ürat ve trigliserid artışı ile birlikte ketotik hipoglisemi vardır. Bunlara ilave olarak GDH tip-1b hastaları, nötropenik olduğundan dolayı enfeksiyon veya inflamatuvar barsak hastalığı kliniği ile gelebilirler. Karaciğer histolojisinde glikojen depolanmasına bağlı hepatositlerde balonlaşma vardır. Tedavinin amacı hipoglisemilerin önlenmesidir. İnfantlar sık aralıklarla beslenir ve gece boyunca nazogastrik besleme yapılır. Çiğ mısır nişastası hipoglisemi gelişmesini önler. GDH tip-1b'li hastalara granüosit stimulan faktör tedavisi uygulanır. Metabolik kontrol sağlanamazsa adölesan dönemde hepatik adenom gelişebilir ve maligniteye dönüşüm gösterebilir. Hastalar malignite gelişim riskinden dolayı yıllık ultrasonografi ile takip edilmelidir. Alfafetoprotein ve karsinoembriyonik antijen düzeyi belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Büyük hastalarda renal disfonksiyon gelişebilir. Karaciğer nakli sistemik metabolik defekti düzeltir (25).

GDH Tip 3: Glikojen debrancher enzimi kodlayan gende mutasyon vardır. Fenotip, tip 1'e göre daha hafiftir, ancak semptomatik hipoglisemiler vardır. Beslenme ayarlanması ile tedavi edilir, karaciğer nakli gerekmez. Çoğu hastada karaciğer ve kas tutulumu vardır. Çocukluk döneminde kas zayıflığı pek görülmez (25).

GDH Tip 4: İnfantil siroz ile karakterizedir. Glikojen branching enzimi kodlayan gende mutasyon vardır. Karaciğer, kalp, kas, deri, ince barsak, beyin ve periferik sinir sisteminde glikojen birikir. Diğer organlar etkilenmezken karaciğer yetmezliği durumunda karaciğer nakil endikasyonu vardır (25).

Mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları, çocukluk çağında görülen metabolik hastalıklar arasında en sık görülen grubu oluşturur. Heterojen bir kliniğe sahip olduğundan çoğu zaman tanı koymada güçlük yaşanır. Herhangi bir organ sistemi etkilenebilir. Çoğunlukla beyin, kas ve karaciğer etkilenir. Olguların %10'unda karaciğer yetmezliği saptanır. Sadece karaciğer tutulumu varlığında karaciğer nakli endikedir (26).

Tirozinemi tip 1, 1/100000 sıklıkta görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Tirozin katabolizmasındaki son basamakta görev alan fumaril asetoasetat hidrolaz enziminde defekt vardır. Fumaril

asetoasetat ve malelil asetoasetat birikimi ile sonuçlanır. Bu metabolitlerin yan ürünlerinden birisi de tanınan bir belirteç olan süksinil asetonur. Tirozinemi, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, HCC, renal tübüler disfonksiyon ve epizodik porfiri benzeri nörolojik atak şeklinde kliniğe sahip olabilir. Süksinil aseton, δ -aminolevulinik asit metabolizmasını inhibe eder. Ataklar sırasında ekstensor hipertoni, kusma ile birlikte şiddetli ağrı veya parolitik ileus, kas zayıflığı, self-mutilasyon olabilir. 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzol)-1,3-cyclohexendiome (NTBC) ile metabolitlerin birikmesi önlenir. Tedavi yetersizliğinde veya karaciğerde lokalize HCC varlığında karaciğer nakli endikedir (27).

Gaucher hastalığı en sık görülen lizozomal depo hastalığı olup glikoserebrosidaz eksikliği sonucu dokularda glikoserebrosid birikimi ile gider. Niemann Pick tip A ve B hastalığında sfingomyelinaz enzim eksikliğine bağlı olarak lizozomlarda sfingomyelin birikir. Niemann Pick tip C'de farklı olarak intraselüler kolesterol transportunda defekt vardır. Bu hastalıklarda aminotransferaz yüksekliği ile birlikte hepatosplenomegalinin olması depo hastalığı açısından düşündürür. Kemik iliğinde depo hücrelerinin görülmesi ve genetik çalışmalar ile tanısı kesinleştirilir (28,29).

Kolesteril ester depo hastalığında, lizozomal asit lipaz eksikliği sonucu özellikle karaciğer, dalak ve makrofajlarda kolesteril ester birikimi olur ve mikrovasküler steatoz sonucu karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Hastaların büyük çoğunluğunda hepatomegali görülür ve beraberinde serum total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve aminotransferazlar yüksek iken HDL kolesterol düşük saptanır. Yayınlarında rekombinan lizozomal asit lipaz replasmanının efektif olduğu belirtilmektedir (30).

Üre siklus bozuklukları, neonatal dönemde hiperamonyeminin primer nedenidir. Fakat diğer organik asidemiler de hiperamonyemi ile presente olabilir. Anoreksi, hipotermi, letarji, iritabilite, kusma, hiperventilasyon ve nöbet olabilir. Akut dönemde protein alımı kısıtlanır, yeterli glukoz infüzyonu yapılır, intravenöz ve oral sodyum benzoat, fenilasetat ile nitrojen atılımı sağlanır, hemodiyaliz ile serum amonyağı uzaklaştırılır. Uzun dönem tedavide diyetle protein alımı kısıtlanır. Tekrarlayan serum amonyum yüksekliklerinde nörolojik sekeller oluşabilir. Karaciğer nakli nörolojik sekel olmadan önce planlanmalıdır (31).

Eritropoetik protoporfirya, hem biyosentez yolağındaki son enzim olan ferroşelataz eksikliği sonucunda ortaya çıkar. Karaciğerde protoporfirin birikimi ile ilerleyici karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir (32).

Özellikle sağ kalp yetmezliğinde hepatik konjesyona bağlı olarak hepatik disfonksiyon gelişir.

Akut kalp yetmezliğinde gelişen kardiyojenik iskemik hepatitte aminotransferaz düzeylerinde ani ve şiddetli bir artış görülür (33). Kardiyak neden düzeltilirse hepatik disfonksiyon geriler.

Otoimmün hepatit, karaciğerde self antijene karşı otoimmün yanıt sonucu gelişen progresif inflamatuvar fibrozan bir hastalık olup siroza kadar ilerleyebilmektedir. Aminotrasferaz yüksekliği, hipergammaglobulinemi ve otoantikör varlığı ile karakterizedir. Tiroidit, tip-1 diyabet, hemolitik anemi, ülseratif kolit gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Aynı şekilde sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, skleroderma, juvenil idiyopatik artrit gibi diğer bağ dokusu hastalıkları ile de ilişkilidir (34).

Pek çok hematolojik hastalıkta karaciğer etkilenmektedir. Hemoliz varlığında eritrositlerin yıkımına bağlı olarak AST düzeylerinde artış gözlemlenir. Orak hücreli anemide hemoliz ve inefektif eritropoez sonucunda AST yüksekliği, beraberinde laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin artışı görülür. Dissemine intravasküler koagülasyonda hemolize bağlı sarılık ve fibrinolitik meydana gelir. Sepsis ve hipotansiyon hepatoselüler hasara katkıda bulunur. Antifosfolipid antikör sendromunda hepatik veya portal venöz tromboz sonucunda Budd-Chiari sendromu, hepatik venokluziv hastalık, portal hipertansiyon ve siroz gelişebilir. Kryoglobulinemide karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir. Lösemi, lenfoma ve diğer hematolojik malignansilerde karaciğer infiltrasyonuna bağlı olarak aminotransferaz düzeylerinde artış olabilir. Hemofagositik sendrom, ateş, hepatosplenomegali, sitopeni, hemofagositoz ile karakterize olup kolestat, aminotransferaz düzeylerinde orta derecede artış, ferritin yüksekliği, hepatik sentez fonksiyonlarında azalma ve fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabilir (35).

Çocuklarda izole aminotransferaz yüksekliği, kas hastalıklarının ilk bulgusu olabilir. Wright ve ark. (36) nın çalışmasında muskuler distrofi tanısı konulan çocukların ALT/AST yüksekliği ile kreatin kinaz (CK) yüksekliğinin saptanması arasında geçen ortalama süreyi 7 ay olarak bildirmişler ve CK düzeyinin ilk basamak testi olarak bakılmasını önermişlerdir.

Serum AST yüksekliğine neden olan nadir durumlardan biri de AST enziminin immünglobulin G ile kompleks oluşturarak makro-AST oluşumudur. Tek başına AST yüksekliğinde diğer nedenler ekarte edildikten sonra makro-AST düşünülmalıdır (37).

Barsaklar ve karaciğer arasındaki anatomik ve fizyolojik yakınlıktan dolayı, gastrointestinal sistem hastalıklarında hepatobiliyer sistem sıklıkla etkilenmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ve malabsorbsiyon sendromlarında aminotransferaz yüksekliği ile karşılaşılabilir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan çocuk hastalarda %60'a kadar

geçici aminotransferaz yüksekliği olabilmektedir (38). Prevalans çalışmalarında çölyak hastalığı olan çocuk hastaların yaklaşık %26-57'sinde tanı sırasında aminotransferaz yüksekliği bildirilmektedir. Çölyak hastalığında karaciğer etkilenmesinin patogenezinde intestinal permeabilite artışı ile toksinler, antijenler, inflamatuvar sitokinler ve otoantikörlerin portal dolaşıma geçmeleri, barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, kronik intestinal inflamasyon ve genetik yatkınlık sorumlu tutulmaktadır (39).

KAYNAKLAR

1. Ersoy O. Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal 2012; 12: 129-135.
2. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji 2009; 13: 211-224.
3. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. World J Gastroenterol 2013; 19: 2740-2751.
4. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo P, Newell M. Age- and sex- related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European Paediatric HCV Network. J Ped Gastroenterol Nutr 2009; 49: 71-77.
5. Kelishadi R, Abtahi SH, Qorbani M, et al. First national report on aminotransferases percentiles in children of the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN III Study. Hepat Mon 2012; 12: 1-6.
6. Yılmaz R. Hafif ve orta derecede yüksek karaciğer transaminazı saptanmış pediyatrik hastaya yaklaşım. Çağdaş Tıp Dergisi 2012; 2: 44-49.
7. Kang KS. Abnormality on liver function test. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2013; 16: 225-232.
8. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Uluğ NC. Çocuk yaş grubu akut viral Hepatit-A olguları ve komplikasyonlarının irdelenmesi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2010; 4: 65-70.
9. Arıca V, Arıca S, Şilfeler İ, Onur H, Tanır M. Atipik prezentasyonlu brusellozis olgusu: akut hepatit. J Kartal TR 2010; 1: 45-48.
10. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. Digestive Diseases and Sciences 2007; 52: 3396-3398.
11. İnal S, Canbulat N. Çocukluk çağı obezitesine genel bakış. Güncel Pediatri 2013; 11: 27-30.
12. Engelmann G, Hoffmann GF, Henn JG, Teufel U. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. Hepat Mon 2014; 14: 1-5.
13. Yang M, Gong S, Ye SQ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions. Nutrients 2014; 6: 4691-4705.
14. Cahalasan N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005-2013.
15. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1-17.
16. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. Q J Med 2002; 95: 559-569.
17. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. J Gastroenterol 2005; 40: 820-826.
18. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McAlvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitripsin deficiency. Respiratory Medicine 2010; 104: 763-772.
19. Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. Liver Transplantation 2008; 14: 391-411.
20. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Seminars Liver Dis 2007; 27: 282-294.
21. Pfeiffer RF. Wilson's disease. Semin Neurol 2007; 27: 123-132.
22. Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. Hepatology 2006; 43: 654-660.
23. Mack CL, Sundaram SS. Abnormalities of carbohydrate metabolism and the liver. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, fifth edition, Elsevier; Philadelphia: United States of America, 2016: 894-895.
24. Güleç S, Urgancı N, Yüksek K, Akıncı N, Hatipoğlu N. Nadir bir asit nedeni: galaktozemi. İstanbul Med J 2012; 13: 145-148.
25. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. World J Gastroenterol 2007; 13: 2541-2553.
26. Menezes MJ, Riley LG, Christodoulou J. Mitochondrial respiratory chain disorders in childhood: Insights into diagnosis and management in the new era of genomic medicine. Biochimica et Biophysica Acta 2014; 1840: 1368-1379.
27. Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard J, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 1-9.
28. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. British J Haematol 2005; 129: 178-188.
29. Mengel E, Klünemann H, Lourenço C, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 1-11.
30. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013; 58: 1230-1243.
31. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 1-30.
32. Casanova-Gonzalez MJ, Trapero-Marugan M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic

- protoporphyrin: a concise review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4526-4531.
33. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *Int J Angiol* 2011; 20: 135-142.
 34. Garay S, Mastri M, Besga A, Fabi M, Villar TG. Manifestation of connective tissue diseases (CTD) in pediatric patients with autoimmune hepatitis (AIH). *Pediatric Rheumatology* 2011; 9: 232-233.
 35. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders. *Inter J Hepat* 2013; 2013: 1-13.
 36. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *JABFM* 2012; 25: 536-540.
 37. Günşar F. Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2003; 7: 192-203.
 38. Vo H, Xu J, Rabinowitz S, Fisher SE, Schwarz SM. The liver in pediatric gastrointestinal disease. *J Ped Gastrointestinal Nutr* 2014; 59: 288-299.
 39. Anania C, Luca E, Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5813-5822.