Karaciğer Fonksiyon Testleri

Prof.Dr.Ömer ŞENTÜRK

Karaciğer

- En büyük internal organ
- Ağırlığı 1,200-1,500 gram
- %10-20'si kaldığında fonksiyonunu sürdürür
- İkili kanlanma sistemine sahip
  - Portal ven → barsak ve dalaktan gelen kan (kanlanmanın 2/3)
  - Hepatik arter (çölyak, kanlanmanın 1/3)
- Genel klinik tanımlar
  - **Akut karaciğer hastalığı**; ≤8 hafta karaciğer hastalığı
  - **Subakut karaciğer hastalığı**; 8 hafta -6 ay karaciğer hastalığı
  - **Kronik karaciğer hastalığı**; >6 ay karaciğer hastalığı

Karaciğerin Fonksiyonları

Temizlenme (purifikasyon)

- Potansiyel olarak zararlı kimyasalların zararsız hale dönüştürülmesi (alkol, asetaminofen ve diğer ilaçlar gibi)

Sentez

- Albumin ve koagülasyon proteinleri gibi birçok proteinin yapımı
- Yağların ve vitaminlerin sindirim ve emilimi için gerekli olan safranın sentez ve sekrete edilmesi

Depolama

- Şeker, yağ ve vitaminler depo edilmesi

Karaciğerin Fonksiyonları

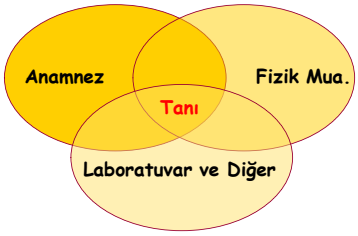
Dönüştürme (transformasyon)

- Hormonların inaktive edilmesi, testesteron ve östrojen gibi hormonların kanda regüle edilmesi
- Kolesterolun sentez ve yıkımında majör rol oynar
- Karaciğer protein sentezinde enzimleri (en sık AST ve ALT) kullanır

Klinik Tanımlamalar

- **Kc yetmezliği:** karaciğerin biyosentetik fonksiyonlarını yapmasındaki yetersizlik
- **Fulminan kc yetmezliği:** öncesine ait kronik kc hastalığı olmaksızın ensefalopati ile birlikte koagülopati (PT uzaması) olması
- **Siroz:** rejeneratif nodüllerle birlikte kc fibrozisi
  - Siroz tipik olarak kronik hepatitin sekeli olarak mg

Hastalıkların Tanısı :



Tanısal İşlemler

- **Laboratuvar**
- Ayakta direkt grafiler/baryumlu grafiler
- USG/Doppler
- CT
- MR
- Sintigrafi
- Endoskopi
- Kc biyopsi

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Üç gruba ayrılır:

- Metabolik (sentez) fonksiyon; AST, ALT
- Sentez fonksiyonu; albümin, PT
- Biliyer ekskresyon (kolestaz); bilirubin, ALP, GGT

PT, albümin, bilirubin-prognostik faktör olarak kullanılan en yaygın testlerdir

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- Karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler
  - *Hepatosellüler hasarın gösterilmesi*
  - *Kolestaz bulguları*
- Karaciğer hastalığının etiyolojisini araştıran testler...
- Çeşitli karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
  - *Aminopirin testi, antipirin testi, kafein klerensi*

Hepatosellüler Hasarın Gösterilmesi

- Aminotransferazlar
  - Alanin amino transferaz (ALT)
  - Aspartat amino transferaz (AST)
- Dehidrogenazlar
  - Laktat dehidrogenaz (LDH)
  - Glutamat dehidrogenaz
  - Sorbitol dehidrogenaz
  - İsositrat dehidrogenaz

Aminotransferazlar

- ***ALT***
  - Sitoplazmik
  - ✓ Karaciğer
  - ✓ Kalp kası ve
  - ✓ İskelet kası
- ***AST***
  - Sitoplazmik (%20) ve
  - Mitokondriyal (%80)
  - ✓ Karaciğer
  - ✓ Kalp kası
  - ✓ İskelet kası
  - ✓ Böbrekler
  - ✓ Beyin
  - ✓ Pankreas
  - ✓ Akciğer ve
  - ✓ Lökositler

T1/2 17 saat (sitoplazmik)	T1/2 47 saat (sitoplazmik) 87 saat (mitokondriyal)

En Sık KCFT Anormalliği Nedenleri

- NAYKH
- İlaçlar (Toksik)
- Alkol
- HBV, HCV

KCFT Anormalliğini Araştırmanın Prensipleri

- KCFT anormallik toplumun ortalama %2.5'inde görülür
- Diğer yandan normal KCFT kc hastalığı olmadığı anlamına gelmez
- KCFT anormalliği klinik temele göre yapılır
- Hastanın sahip olduğu riskler (ilaç, alkol, otoimmun hastalık veya diğer komorbidite) de göz önüne alınarak ciddi anamnez alınır
- Dikkatli FM (karaciğer muayenesi)
- Herhangi bir ipucu yoksa muhtemel tanıya göre takip
- Eğer anormallik hafif veya ciddi hastalık yok yahut ciddi hastalığa ait risk yoksa yaşam tarzı değişikliği önerisinde bulunarak belirli aralıklarla takip

ALT/AST 2-5x Normal (100-200) Olan Hastaların Araştırılması

- Öykü ve FM
- Hepatotoksik ilacın kesilmesi
- Alkolün sorgulanması
- Statin kullanıyorsa aylık takip etmek şartıyla ilaca devam
- Spesifik ety? (HBV, HCV, Otoantikorlar, Ig'ler, TS, ferritin, seruloplazmin, Gluten serolojisi, alfa-1 antitripsin,
- ...
- Yaşam tarzı değişikliği

- KCFT kontrolü (1-6 ay)
- Kc biyopsisi...

Diğer kan testleri anormalliklerinde KCFT bozukluğu arama...

- Anormal Fe/ferritin ↑
- CBC anormallikleri;
  - Makrositoz
  - Nötropeni
  - Trombositopeni

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1. Spesifik bir karaciğer hastalığı
2. Sistemik hastalıkların karaciğere etkileri
3. Hastanın temel klinik probleminden bağımsız latent bir kc hastalığının bulunması
4. Başka bir hastalık nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi
5. Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanan aminotransferaz artışı

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1.Spesifik Bir Karaciğer Hastalığı

A. ***Aminotransferaz düzeyinin tanısal değeri***
B. Aminotransferaz düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki
C. AST / ALT oranının tanısal değeri
D. Aminotransferaz düzeyinin olduğundan düşük veya yüksek bulunması

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1.Spesifik Bir Karaciğer Hastalığı

A. Aminotransferaz düzeyinin tanısal değeri
B. ***Aminotransferaz düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki***
C. AST / ALT oranının tanısal değeri
D. Aminotransferaz düzeyinin olduğundan düşük veya yüksek bulunması

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1.Spesifik Bir Karaciğer Hastalığı

A. Aminotransferaz düzeyinin tanısal değeri

B. Aminotransferaz düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

C. ***AST / ALT oranının tanısal değeri***

D. Aminotransferaz düzeyinin olduğundan düşük veya yüksek bulunması

1.Spesifik Bir Karaciğer Hastalığı

C. AST / ALT oranının tanısal değeri

- Akut kc hasarı → AST/ALT ≤ 1
- Alkolik hepatit → AST/ALT ≥ 2
- Fulminan Wilson hast. → AST/ ALT > 4
- Bilinen kc hastalığı varlığında → AST/ALT > 1 → SİROZ !!! (alkol kullanımı ekarte edildikten sonra)

Alkolik karaciğer hastalığında AST'nin daha fazla artmasının nedeni alkolün mitokondrial AST aktivitesini artırması ve bu hastalarda sık görülen pyridoxine eksikliğinin ALT sentezini azaltmasıdır

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1.Spesifik Bir Karaciğer Hastalığı

A. Aminotransferaz düzeyinin tanısal değeri

B. Aminotransferaz düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

C. AST / ALT oranının tanısal değeri

D. ***Aminotransferaz düzeyinin olduğundan düşük veya yüksek bulunması***

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1. Spesifik bir karaciğer hastalığı
2. ***Sistemik hastalıkların karaciğere etkileri***
3. Temel klinik problemden bağımsız bir kc hast.nın mevcudiyeti ve bu klinik problemi değerlendirmede yetersizlik
4. Başka bir hastalık nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi
5. Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanan aminotransferaz artışı

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

2. Sistemik Hastalıkların Karaciğere Etkileri (a)

- Otoimmun hastalıklar, örn.çölyak hastalığı
- İBH
- Metastatik kanser
- Klinik olarak ciddi tiroid hastalıkları
- Sağ kalp yetmezliği

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1. Spesifik bir karaciğer hastalığı
2. Sistemik hastalıkların karaciğere etkileri
3. ***Temel klinik problemden bağımsız bir kc hast.nın mevcudiyeti ve bu klinik problemi değerlendirmede yetersizlik***
4. Başka bir hastalık nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi
5. Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanan aminotransferaz artışı

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1. Spesifik bir karaciğer hastalığı
2. Sistemik hastalıkların karaciğere etkileri
3. Temel klinik problemden bağımsız bir kc hast.nın mevcudiyeti ve bu klinik problemi değerlendirmede yetersizlik
4. ***Başka bir hastalık nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi***
5. Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanan aminotransferaz artışı

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

4. Başka Bir Hastalık Nedeniyle Kullanılan İlaçların Etkisi

Günlük pratikte yaygın olarak kullanılan birçok ilaç hepatotoksiktir. Ancak çoğu kez aşikar bir hepatit tablosundan ziyade geçici transaminaz yükselmeleri sözkonusudur.

Hepatotoksik İlaçlar

- Analjezikler
  - Asetaminofen, NSAİİ
- Antimikrobiyaller
  - Amox-clav, nitrofurantoin, sulfonamidler
  - INH
  - Proteaz inhibitorleri
- Antikonvülzanlar
  - Carbamazepine,
  - Valproic acid,
  - Phenyton

Hepatotoksik İlaçlar

- Kardiyovasküler
  - Alpha-methyldopa, amiodarone, labetalol
- Hiperglisemikler
  - Glyburide, troglidazone
- Psikiyatrik
  - Trazadone, disulfiram
- Heparin
- Propylthiouracil
- Statinler

Hepatotoksik Herballer

- Chaparral leaf
- Ephedra
- Gentian
- Germander
- Jin Bu Huan
- Senna, Kavakava
- Scutellaria (skullcap)
- Shark cartilage
- Vitamin A

Aminotransferaz Yüksekliğinin Klinik Anlamı

1. Spesifik bir karaciğer hastalığı
2. Sistemik hastalıkların karaciğere etkileri
3. Temel klinik problemden bağımsız bir kc hast.nın mevcudiyeti ve bu klinik problemi değerlendirmede yetersizlik
4. Başka bir hastalık nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi
5. ***Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanan aminotransferaz artışı***

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- Karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler
  - *Hepatosellüler hasarın gösterilmesi*
  - *Kolestaz bulguları*
- Karaciğer hastalığının etiolojisini araştıran testler...
- Çeşitli karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
  - *Aminopirin testi, antipirin testi, kafein klerensi*

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- Karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler
  - *Hepatosellüler hasarın gösterilmesi*
  - ***K o l e s t a z b u l g u l a r ı***
- Karaciğer hastalığının etiolojisini araştıran testler...
- Çeşitli karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
  - *Aminopirin testi, antipirin testi, kafein klerensi*

Kolestaz Bulgularının Değerlendirilmesi

Kolestaz Enzimleri	Diğer Bulgular
Alkalen fosfataz	Serum safra asitleri
Gama glutamil transpeptidaz	Kolesterol artışı
5'- Nükleotidaz	Lipoprotein X
Lösinaminopeptidaz	Hiperbilirubinemi
	Bilirubin delta
	Ig düzeyleri

Alkalen Fosfataz

Kaynakları / Bulunduğu Ortamlar

- Karaciğer
- Kemik
- Plasenta
- İnce barsak
- Böbrek
- Lökositler
- Serum
- Safra
- İdrar
- Lenf

İzole Alkalen Fosfataz Yüksekliği Nedenleri

- Artmış Kc İzoenzimi
  - Hepatik metastaz veya infiltratif hast.
  - PBS, PSK
  - Kolelitiazis, kolanjiokarsinom
  - Yaşla birlikte minimal artış

  } genellikle beraberinde GGT ↑ var
- Artmış Kemik İzoenzimi
  - Fizyolojik-çocukluk, puberte, postmenapozal (minimal)
  - Osteoblastik kemik hastalığı (örn.Paget hast., osteomalazi, metastaz...)
- Artmış İntestinal İzoenzim
  - Kc hastalığı (siroz)
  - DM
  - KRY
  - İntestinal hast.(lenfoma, alfa-zincir hast.)
- Plasental İzoenzim
  - Fizyolojik-gebelik
  - Malign hastalık
  - Hindistan çocukluk sirozu
- Variant veya nadir formlar
  - Tümor orijinli-over,testis,HCC,akc CA-Regan izoenzim-
  - Ig bağlı-otoimmun hst, İBH
- Genetik Olarak Saptanan Artış

Alkalen Fosfataz Yüksekliği

- Serum AP düzeyinde ciddi artış (>1000 IU/L);
  - Malign bilier obstruksiyon
  - Sepsis
  - Sistemik enfeksiyonla birlikte AİDS
- Serum AP düzeyinde hafif artış nonspesifik olup;
  - Siroz
  - Hepatit
  - Konjestif kalp yetmezliği
- Bazen serum AP artışı genetik nedene bağlı ailesel olabilir

AF Yüksekliği (¶)

- AF yüksek, GGT normal;
  - Hızlı kemik büyümesi (örn. çocuklar)
  - Kemik hastalığı (örn. Paget hast.)
  - Gebelik
  - PFIC (tipI ve tip II)(Tip III'de GGT atmış)
  - BRIC (Tip I ve II)

Alkalen Fosfataz Düşüklüğü

- Wilson hastalığı (hemolizle komplike)
- Hipotiroidizm
- Pernisiyöz anemi
- Çinko eksikliği
- Konjenital hipofosfatazia
- Şiddetli hepatik yetmezlik

Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT)

- Mikrozomal bir enzimdir
- Kc fibrozisi için indirekt belirteç (başka belirteçlerle birlikte)
- Karaciğer, pankreas, dalak, böbrekler, kalp, akciğer ve beyinde bulunur
- Yükselmiş AF'ın hepatik kaynaklı olup olmadığını teyid eder (PFİC ve BRİC'da AP yükseldiği halde GGT normal !!!)
- GGT/AF > 2.5 alkol kullanımı... (>80 g/gün alkol alanların 1/3'de GGT normal)

Plasma GGT Artışına Yol Açan Nedenler

- Hepatobilier hastalık
- Pankreatik hastalık, renal yetmezlik, KOAH
- Alkol
- İlaçlar (özellikle enzim indükleyiciler)
- Kc tutulumlu non-hepatobilier hastalıklar (hafif GGT artışı)
  - Anoreksia nervoza
  - Gullian-Barre sendr.
  - Hipertiroidizm
  - Obesite-hiperlipidemi-DM
  - Porfiria cutanea tarda
  - Nörolojik hastalıklar (hafif GGT artışı)
  - Malign hastalıklar-radyoterapi
  - Myokardial infarktüs

Diğer KCFT anormal olmadıkça izole GGT artışlarında daha ileri araştırma yerine hastanın takip edilmesi daha uygundur

Laktik Dehidrogenaz (LDH)

- LDH yüksekliği :
  - Akut ve kronik kc hast.
  - İskelet veya kalp kası hasarı
  - Hemoliz
  - Stroke
  - Renal infarktüs
- Geçici yükselme → iskemik hepatit
- AF ile birlikte devamlı bir yükseklik → kc'in malign infiltrasyonu

Karaciğer Fonksiyonları

- Metabolik fonksiyonlar
- Sentez fonksiyonu
- Biliyer ekskresyon

Karaciğer Fonksiyonları

- Metabolik fonksiyonlar
- ***Sentez fonksiyonu***
- Biliyer ekskresyon

Sentez Fonksiyonu

- Albumin
- Prealbumin
- Protrombin zamanı (PT)

Albümin

- Hepatositler 12-15 g/gün albümin sentez ve sekrete ederler
- Albümin düşüklüğü:
  - Parankimal kc hastalığı
  - Kc dışı faktörler
    - Beslenme durumu
    - Volum durumu
    - Vasküler bütünlük
    - Katabolizma
    - İdrar ve dışkı ile kayıp
- Serum yarılanma ömrü 20 gün → akut kc hast.nın takibinde faydasız
- Prealbüminin yarılanma ömrü daha kısa

Düşük Plazma Albümin Nedenleri

- Albümin sentezinde bozulma
  - -Malnutrisyon / Malabsorpsiyon / Kc hast. / Malign hastalık
- Albümin kaybında artma
  - -Proteinüri (örn.nefrotik send.)
  - -Protein kaybettirici enteropati (örn.IBH)
  - -Yanıklar / Eksudatif deri hastalıkları
- Albümin katabolizmasında artma
  - -Hiperkatabolik durumlar-injuri, postop.
- Artmış vasküler permiabilite nedeniyle intra-extra vasküler kompartmanlar arasında dağılımın değişmesi
  - -İnflamatuvar durumlar-akut faz reaksiyonu
- Aşırı hidrasyon
- Genetik variasyon
  - -Analbuminemia
- Sentezin kesintiye uğraması
  - -Akut (ve kronik) inflamatuvar durumlar

Protrombin zamanı (PT)

- **Karaciğer FI** (fibrinojen), **II** (protrombin), **V, VII, IX ve X sentezler**
- **PT, aşağıdaki faktör/faktörlerin eksikliğinde uzar**
  - F I,
  - F II,
  - F V,
  - F VII ve
  - F X
- F II, VII, IX ve X'un gamakarboksilasyonu için **Vit-K**'ya ihtiyaç vardır

Protrombin zamanı (PT)

- **FVII** en kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve ilk olarak bu azalır, bunu X ve IX takip eder
- **FV** ise kc tarafından sentezlenir ve vit-K'ya ihtiyaç göstermez (Vit-K eksikliğinden etkilenmez)
- Bu nedenle **FV** düzeylerinin ölçülmesi hepatoselüler hasarı, vit-K eksikliğinden ayırmaya yarar
- PT, vit-K verilmesinden sonra normale dönüyorsa karaciğer fonksiyonu normal demektir

Protrombin zamanı (PT)

- PT'da uzama:
  - Vit-K eksikliği
    - Malnütrisyon
    - Malabsorpsiyon
    - Antibiyotik kullanımı
  - Warfarin alımı
  - Tüketim koagülopatisi (DİC) → ilave olarak FVIII ↓
  - Kc hastalığı
    - Dekompanse parankimal hastalık (hepatosellüler disfonksiyon)
    - Kronik kolestatik hastalık (birlikte yağ malabsorpsiyonu ve vit-K eksikliği var)

Serum Safra Asidleri

- Safra asidleri kc'de kolesterolden sentezlenir
- Glisin/taurin ile konjuge edilir, kc tarafından atılır
- Safra asid metabolizması **farnesoid X reseptör (FXR)** tarafından regüle edilir
- Serum bilirubini (B), B'nin sentez ve hepatik perfüzyonundan etkilenir ve direkt olarak kc fonksiyonunu yansıtmaz, serum safra asidleri ise hepatik ekskretuar fonksiyonu daha spesifik olarak yansıtır
  - Gebelik kolestazı,
  - Kolesterol taşları
  - PFIC tip 1 ve
  - BRIC'de FXR'de genetik variasyon mevcuttur

Serum Safra Asidleri

- Serum safra asidleri;
  - Viral hepatitler,
  - Ekstrahepatik obstruksiyon,
  - Kolestatik kc hastalığı
    - PBS, PSK, gebeliğin intrahepatik kolestazında **ARTAR**
- UDKA ile endojen safra asidleri düzeylerinde azalma görülür

Bilirubin

- Unkonjuge hiperbilirubinemi
  1. Bilirubin üretiminde artma
     - Hemoliz
       - →

Bilirubin

- Unkonjuge hiperbilirubinemi
  1. **Bilirubin üretiminde artma**
     - Hemoliz
       - Herditer haemolitik anemiler (örn, sferositozis, talasemi)
       - İmmun reaksiyonlar (örn.transfüzyon reaksiyonu veya yeni doğanın hemolitik hastalığı)
       - Oto-immun hastalıklar (örn. SLE, RA)
       - Böbrek veya kc yetmezliği
       - İlaçlar veya kimyasal maddeler (örn. arsenik, sulfosalazin)
       - Enfeksiyonlar (örn. malaria, *Clostridium perfringes)*
       - Mekanik (örn. valve protezleri)
       - Hipersplenism
       - Yanıklar

Bilirubin

- Unkonjuge hiperbilirubinemi
  1. **Bilirubin üretiminde artma**
     - Hemoliz
     - İneffektif eritropoez
     - Kan transfüzyonu
     - Hematom rezorpsiyonu, kas injurisi
  2. **Hepatosellüler uptake azalması**
     - İlaçlar (örn.rifampin)
     - Gilbert send
  3. **Konjugasyonun azalması**
     - Gilbert send
     - Crigler-Najjar send
     - Yenidoğanın fizyolojik sarılığı

Bilirubin

- Unkonjuge hiperbilirubinemi
- Konjuge hiperbilirubinemi
  1. Safra kanalı obstruksiyonu
  2. Hepatitler
  3. Siroz
  4. İlaç/toksinler
  5. PBS, PSK
  6. TPN
  7. Sepsis
  8. Gebeliğin intrahepatik kolestazı
  9. BRIC
  10. Vanishing bile duct sendrom
  11. Dubin-Johnson send
  12. Rotor send.