

# Çocukluk Çağında Serum Transaminazlarını Yükselten Nedenler\*

[The Reasons of Elevated Serum Transaminases in Childhood]

Coşkun Çeltik<sup>1</sup>,  
Hakan Erbaş<sup>2</sup>,  
Ömer Serhat Kurşun<sup>1</sup>,  
Musa Bostancıoğlu<sup>1</sup>,  
Mustafa İnan<sup>3</sup>,  
Naci Öner<sup>1</sup>,  
Betül Ayşe Acunaş<sup>1</sup>

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
<sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,  
<sup>2</sup>Tıbbi Biyokimya  
<sup>3</sup>Çocuk Cerrahisi, Edirne

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

Dr. Coşkun Çeltik

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
22030/EDİRNE  
e-mail: cceltik2001@yahoo.com  
Tel: 0 284 2357641 / 4900  
Fax: 0 284 2352338

\*Bu yayın I. Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Kayıt tarihi: 18 Haziran 2008, Kabul tarihi: 27 Kasım 2008  
[Received: 18 June 2008, Accepted: 27 November 2008]

## ÖZET

**Amaç:** Çocuklarda serum transaminaz seviyelerini yükselten durumları belirlemek, yaş ve etiyojilere göre farklılıkları ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Üç yıllık bir sürede, çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılmış olan çocuklar arasından yüksek serum transaminaz seviyeleri bulunan 250 olgu çalışmaya alındı. Serum transaminaz seviyelerini yükselten etiyojik faktörler yaş gruplarına (yenidoğan, sütçocuğu ve büyük çocuk) göre sınıflandırıldı. Ayrıca etiyojik faktörlere göre ortalama serum transaminaz değerleri belirlendi.

**Bulgular:** Yenidoğan dönemindeki hipertransaminazemi sebeplerinin çoğu idiopatikti. En sık gözlenen patolojik sebepler sırasıyla, perinatal asfiksi, hemolitik hastalıklar ve hepatit dışı enfeksiyonlardı. Sütçocuğu döneminde en sık rastlanan sebepler ilaçlar ve hepatit dışı enfeksiyonlar iken, daha büyük çocuklarda en sık rastlanan nedenler hepatitler ve ilaçlar idi. Tüm gruplar arasında en yüksek transaminaz değerleri enfeksiyöz hepatitlilerde saptandı. İlg inç olarak bazı abdominal künt travmalı hastalarda karaciğer zedelenmesi olmaksızın hipertransaminazemi saptandı.

**Sonuç:** Hipertransaminazemi ayırıcı tanısında yaş ve enzim seviyeleri önemlidir ve doğrudan karaciğer hasarı olmasa bile karaciğer enzimlerinin yüksekilebileceği dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, karaciğer enzimleri, hipertransaminazemi, çocuk

## ABSTRACT

**Purpose:** To determine the reasons of high serum transaminases levels and show the differences according to age and aetiology.

**Method:** During the three years period, 250 cases with elevated serum transaminase levels among the children who hospitalized with various reasons were included to this study. The aetiological factors which caused high serum transaminase levels were classified according to the age groups (newborn, infants and older children). The mean serum transaminase levels were also determined according to aetiological factors.

**Results:** In newborn period, most of the hipertransaminasemia causes were idiopathic. The most frequent pathological causes were perinatal asphyxia, haemolytic diseases and non-hepatitis infections, respectively. The most frequent causes of hipertransaminasemia were drug usage and non-hepatic infections in infancy period, while infectious hepatitis and drug usage were in older children. Among all of the groups, maximum transaminase levels were observed in the patients with infectious hepatitis. Interestingly, in some cases with abdominal blunt trauma, hipertransaminasemia were determined without hepatic injury.

**Conclusion:** The ages and enzyme levels are important for the differential diagnosis of hipertransaminasemia and it should be taken into consideration that high serum transaminase levels could be obtained, even direct hepatic damage had not been observed.

**Key Words:** Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver enzymes, hipertransaminasemia, child

## Giriş

Karaciğer, sentez ve detoksifikasyon görevleriyle vücuttaki en önemli organlardan biridir. Birçok hastalıkta karaciğer dokusu direkt veya dolaylı olarak etkilenir. Hepatobiliyer sistemin işlev ve hasar durumunu değerlendiren testler; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH), gama-glutamyl transferaz (GGT), alkalin fosfat (ALP), albumin, bilirubin, protombin zamanı (PT) ve parsiyal tromboplastin zamanı (PTT)'dir. Bu testler içinde en önemli ve en sık kullanılan testler ALT ve AST ölçümüdür ve bu iki enzim en fazla hepatosellüler hasarda artar (1–3). Serum transaminazları içinde yer alan ALT, hücre sitoplazmasında bulunan bir enzimdir ve karaciğer dışındaki dokularda fazla bulunmaz. Bu nedenle bu enzimin yüksekliği karaciğer hastalıklarının özgül bulgusu olarak kabul edilir. Diğer yandan hem sitoplazmik hem de mitokondriyal bir enzim olan AST, karaciğer dışında kalp ve iskelet kaslarında da bulunur ve hepatosellüler hasar dışında kalp ve iskelet kasını ilgilendiren olaylarda da artabilir (2).

Erişkinlerde serum transaminazlarını yükselten nedenler iyi tanımlanmıştır. Yaşa bağımlı değişkenlik pek gözlenmez, çocuklarda ise serum transaminazlarını yükselten sebepler yaşa göre değişebilir. Bu çalışmanın amacı bölge hastanemize başvuran çocuklarda yüksek serum transaminaz seviyelerine sebep olan hastalıkları irdeleyerek yaş ve etiyojilere göre farklılıkları ortaya koymaktır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemizde Ocak 2001–Ocak 2004 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yatırılarak takip edilmiş olan 6306 çocuk hasta arasından eş zamanlı serum AST ve ALT değerleri yüksek bulunanlar seçildi. Buna göre 283 çocuk belirlendi. Bunlar arasından 250 çocuğun dosya bilgileri eksiksizdi. Bu olgular yaş dönemlerine göre gruplandırıldı. Yenidoğan dönemi 0–1 ay, süt çocuğu dönemi 2–12 ay, büyük çocuk dönemi 13 ay–15 yaş olarak kabul edildi. Bu gruplar sırasıyla grup I, grup II ve grup III olarak isimlendirildi. Yaş gruplarındaki belirlenen olgu sayısının istatistiksel açıdan yeterli olması ve cinsiyet farklılığının saptanmaması nedeniyle 250 olgunun tamamı çalışmaya alındı ve bilgiler retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarında tanı ve ayırıcı tanı için aşağıda belirlenen incelemelerin sonuçları eksik olan 33 olgu çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Serum transaminaz yüksekliğine sebep olan etiyojik faktörler, yaşa göre gruplandırıldı. Ayrıca etiyojik faktörlere göre ortalama ALT ve AST düzeyleri belirlendi. Serum AST değerinin yenidoğan döneminde >120 U/L, diğer yaş dönemlerinde >50 U/L olması, serum ALT değerinin tüm yaş dönemlerinde >45 U/L olması yüksek değer olarak kabul edildi (4). Çalışmaya alınan olguların dosya kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, tanı, hemogram değerleri, serum ALT, AST, LDH, GGT, ALP,

albumin, bilirubin, PT, PTT düzeyleri değerlendirildi. Etiyojik tanılarının değerlendirilmesinde dosyalardaki fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme kayıtları incelendi. Bakteriyel veya viral enfeksiyon tanısı için bakteriolojik kültürler (kan ve idrar kültürü) ve viral seroloji sonuçları; kas hastalıkları için fizik muayene, serum kreatin fosfokinaz (CK), kas biyopsi sonuçları; alfa-1-antitripsin eksikliği için serum alfa-1-antitripsin düzeyi; otoimmün hepatit tanısı için protein elektroforezi ve varsa otoimmün markerler [*antinuclear antibody (ANA)*, *smooth muscle antibody (SMA)*, *liver-kidney microsomal antibody (LKM)*], çölyak tanısı için antigliadin antikorları, antiendomisyum antikorları ve histolojik bulgular; kistik fibroz tanısı için dışkı analizi, dışkıda kimotripsin, ter testi ve varsa genetik mutasyon analizi; Wilson hastalığı tanısı için (iki yaş üzeri olgularda) serum seruloplazmin, 24 saatlik idrar bakır ve karaciğer kuru doku bakır; doğumsal metabolik hastalık tanısı için kan gazları, amonyak, laktat düzeyleri, idrarda redüktan madde, idrar ve kan amino asit düzeyleri ve serum alfa-fetoprotein düzeyine ait sonuçlar tarandı. Alfa-fetoprotein düzeyi aynı zamanda hepatic malignitelerin de göstergesi olarak kullanıldı. Diğer yönden dosyalarda kayıtlı olan tanılar da incelendi. Viral serolojik incelemelerde, dosya kayıtlarında var olan hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), Epstein Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) seroloji sonuçları değerlendirildi. HBV için HBsAg, antiHBc IgM ve IgG ve pozitiflik saptanan olgularda HBV-DNA (PCR); HCV için antiHCV total ve HCV-RNA (PCR) testleri; EBV ve CMV için immünofloresan antikor testi (IFAT) ile ölçülmüş olan IgM antikor sonuçları kaydedildi.

İlaçlara bağlı karaciğer enzim yüksekliği tanısı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, Wilson hastalığı (iki yaş üzerindeki olgularda), otoimmün hepatit, doğumsal metabolik hastalıklar gibi diğer sebeplerin dışlanması ve ilaçlar kesilince enzim düzeylerinin düşmesi ile konuldu. Dosya kayıtlarından hiçbir hastaya karaciğer biyopsisinin yapılmadığı anlaşıldı. Bu hastalarda karaciğer enzim düzeyleri ilaç kesildikten sonra ilk ay haftalık, ikinci ay on beş günlük, sonrasında aylık olarak bakılmıştı.

Klinik ve laboratuvar olarak hemolitik hastalığı kanıtlanmış olan olgularda yaş gruplarına göre anne ve çocuk kan grupları, direkt Coombs testi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) enzim düzeyleri incelendi. G-6-PD enzim eksikliği tanısı enzim düzeyinin 4.6 U/g hemoglobin (Hb) veya 146 U/10<sup>12</sup> eritrosit (RBC)'nin altında olmasıyla konuldu.

Obesite ve malnütrisyonlu olgularda karaciğerin durumu batın ultrasonografi ve aylık karaciğer enzim düzeyleri ile değerlendirildi. Dosya verilerinden bu olgularda uygun diyet programı sonrasında karaciğer enzimlerinin düşmesi nedeniyle karaciğer biyopsisinin gerekmediği anlaşıldı.

Abdominal künt travmalı (araç içi veya dışı trafik kazası) hastalarda karaciğerin zedelenme durumu fizik

muayene, laboratuvar tetkikler (hemogram, AST, ALT, ALP, LDH, CK, bilirubinler, vs), klinik takip ve batin görüntüleme yöntemleri (batin ultrasonu ve bilgisayarlı tomografisi)'nin sonuçlarına göre değerlendirildi. Bu hastalarda künt karın travması öyküsü olmasına rağmen hiçbir olguda karaciğer hasarı saptanmadı.

Yukarıda belirtilen tüm biyokimyasal testler merkez biyokimya laboratuvarında Synchron LX20 Biyokimya Otoanalizatorü (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) ile çalışıldı. Serum AST ve ALT ölçümünde kinetik yöntem kullanıldı (5). Ölçümler, piridoksal fosfat ilavesi yapılmaksızın, 37 °C inkübasyon sonrası spektrofotometrik olarak yapıldı. Her iki enzim analizi için doğrusal aralık 5-400 U/L olup, bu değerler aşıldığında dilüsyon yapıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri aşıldığında, sabah alındı ve bekletilmeden laboratuvara gönderilerek çalışıldı. Hemolizli kan örnekleri çalışılmadı.

**İstatistiksel analizler:** Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılığın olup olmadığı ki kare testiyle araştırıldı. Grupların AST ve ALT ortalama değerlerinin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov testiyle değerlendirildi. Daha sonra grupların AST ve ALT değerleri açısından karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Yaş hesaplamasında doldurduğu ay esas alındı, yenidoğan döneminin rakamsal değeri "sıfır" olarak kabul edildi. Yaş ortalamaları yıl olarak verildi. Sonuçlar n (%) veya ortalama ± standart sapma (SD) (alt-üst değer) olarak verildi.

## Bulgular

Çalışmadaki serum transaminazları yüksek bulunan 250 çocuk olgunun verileri değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması 2.6 ± 4.3 (0-15) yıl, cinsiyet dağılımları 141 (% 56.4) erkek, 109 (% 43.6) kız olarak belirlendi. Yaş

grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışma grubundaki olguların ortalama AST değeri 191 ± 282 (55-2535) U/L, ortalama ALT değeri 201 ± 427 (50-3116) U/L bulundu. Grup 3'deki olguların ortalama AST ve ALT değerleri diğer her iki grubun değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001) (Tablo 1). Buna göre serum AST ve ALT düzeylerinin gruplar arasındaki dolayısıyla yaşa göre matematiksel farkı Tablo 2'de gösterildi. Tablo 1 ve Tablo 2 birlikte değerlendirildiğinde yenidoğan dönemi ile süt çocuğu dönemindeki enzim düzeylerinin benzer seviyede olduğu, büyük çocuklarda ise anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca yaş gruplarına göre serum AST ve ALT değerlerini yükselten nedenler değerlendirildiğinde, değişkenlik gösterdiği belirlendi (Tablo 3).

Yenidoğan dönemindeki 29 olguda (% 27.1) [pre-term 23 (% 21.5) ve term 6 (% 5.6)] patolojik nedenler dışlandıktan sonra hipertransaminazemi için sebep bulunamadı. Bu bebekler sağlıklı görünümde olmaları, fizik muayenelerinin normal olması ve yapılan tetkiklerin normal bulunması nedeniyle sorunsuz yenidoğanlar olarak değerlendirildi. İzlemede bu bebeklerin yaklaşık üç aylık bir dönemde karaciğer enzimlerinin tamamen normal değerlere dönmüş olduğu belirlendi. Patolojik nedenler arasında sırayla perinatal asfiksi, hemolitik hastalıklar (kan grubu uyumsuzlukları ve G-6-PD enzim eksikliği) ön planda yer aldı. Enfeksiyonlar 21 olguda (% 19.6) belirlendi. Olguların 13'ünde (% 12.1) sepsis, 5 olguda (% 4.7) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve 3 olguda (% 2.8) intrauterin enfeksiyon (CMV enfeksiyonu) saptandı. Sadece 4 (% 3.7) olguda ilaçlara bağlı serum transaminaz yüksekliği tanısı konuldu. Kullanılan ilaçlar, iki olguda fenobarbital, bir olguda fentanil, bir olguda seftriakson idi (Tablo 3).

**Tablo 1:** Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı ve serum transaminaz değerleri

	Grup I (n= 107)	Grup II (n= 61)	Grup III (n= 82)	p değeri	Toplam (n= 250)
Cinsiyet					
Erkek	66 (61.7)	31 (50.8)	44 (53.7)	>0.05	141 (56.4)
Kız	41 (38.3)	30 (49.2)	38 (546.3)	>0.05	109 (43.6)
AST (U/L)	154 ± 133 (121-1292)	102 ± 103 (55-648)	305 ± 439 (55-2535)	<0.001	191 ± 282 (55-2535)
ALT (U/L)	85 ± 75 (50-600)	114 ± 162 (50-1200)	418 ± 679 (50-3116)	<0.001	201 ± 427 (50-3116)

**Tablo 2:** Serum transaminazlarının yaşa bağlı değişimi

	$\Delta_{Gr I-II}$	$\Delta_{Gr I-III}$	$\Delta_{Gr II-III}$
AST (U/L)	52 ± 30	151 ± 306	203 ± 336
ALT (U/L)	29 ± 87	333 ± 604	304 ± 517

$\Delta$ : Gruplar arası değişim; Gr: Grup

**Tablo 3:** Yaş gruplarına göre serum transaminazlarını yükselten sebepler

	Grup I (n: 107)	Grup II (n: 61)	Grup III (n: 82)	Total (n: 250)
Sorunsuz yenidoğan	29 (27.1)	1 (1.6)	--	30 (12.0)
Perinatal asfiksi	24 (22.4)	--	--	24 (9.6)
Hemolitik hastalık	24 (22.4)	2 (3.3)	2 (2.4)	28 (11.2)
Viral Hepatitler*	3 (2.8)	3 (4.9)	31 (37.8)	37 (14.8)
Viral Hepatit dışı enfeksiyonlar	18 (16.8)	17 (27.9)	14 (17.1)	49 (19.6)
İlaçlar	4 (3.7)	24 (39.3)	17 (21.7)	45 (18.0)
Kollejenoz	--	--	5 (6.1)	5 (2.0)
Abdominal travma	--	--	6 (7.3)	6 (2.4)
Nefrotik sendrom	--	--	1 (1.2)	1 (0.4)
Malnütrisyon	--	1 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Obezite	--	--	1 (1.2)	1 (0.4)
Kistik fibroz	1 (0.9)	2 (3.3)	--	3 (1.2)
Doğumsal metabolik hastalıklar	2 (1.9)	--	--	2 (0.8)
Serum hastalığı	--	1 (1.6)	--	1 (0.4)
Ağır dehidratasyon	1 (0.9)	--	--	1 (0.4)
Siyanotik kalp hastalığı	1 (0.9)	1 (1.6)	--	2 (0.8)
Bronkopulmoner displazi	--	2 (3.3)	--	2 (0.8)
Status Epileptikus	--	7 (11.5)	3 (3.7)	10 (4.0)

\*Hepatit A, B virüsleri, Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs etkenleriyle oluşan hepatitler

Sütçocuğu döneminde en sık rastlanan sebepler ilaçlar ve viral hepatit dışı enfeksiyonlardı. İlaçlar 24 olguda (% 39.3) sebep olarak saptandı. Bu ilaçlar arasında 10 olguda (% 41.7) operatif dönemde genel anestezi (halotan), 9 olguda (% 37.5) idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni tanılarıyla seftriakson, 4 olguda (% 17.7) konvülsiyon nedeniyle fenobarbital, 1 olguda (% 4.2) akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle antineoplastik ilaç (metotreksat) kullanımı mevcuttu. Hepatotrop virüsler arasında sadece 2 olguda (% 3.3) EBV'ye bağlı hepatit saptandı. Diğer olağan hepatit A, B, C virüs enfeksiyonları bu yaş grubunda belirlenmedi. Viral Hepatit dışı etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar arasında 9 olguda (% 14.8) ÜSYE, 5 olguda (% 8.2) sepsis, 3 olguda (% 4.9) bronşiolit saptandı. Sepsis tanısı alan bir olguda *S. pneumoniae* üredi (Tablo 3).

Büyük çocuk döneminde en sık saptanan nedenler hepatit virüslerine bağlı enfeksiyonlar ve ilaçlardı. HAV enfeksiyonu 20 olguda (% 24.4), EBV enfeksiyonu 5 olguda (% 6.1), HBV enfeksiyonu 3 olguda (% 3.7), CMV enfeksiyonu 3 olguda (% 3.7) saptandı. Hepatit virüsleri dışındaki enfeksiyonlar; 11 olguda (% 13.4) ÜSYE, 2 olguda (% 2.4) sepsis, 1 olguda (% 1.2) karaciğer hidatik kisti idi. Bu yaş grubunda ilaçlar 17 olguda (% 20.7) sebep olarak belirlendi. Bu ilaçlar arasında, olguların 8'inde (% 47.1) epilepsi tanısıyla anti-epileptik ilaç

(sodyum-valproat, fenobarbital, vigabatrin), 6'sında (% 35.3) ALL tanısıyla antineoplastik ilaç (metotreksat, 6-merkaptopürin), 3'ünde (% 17.6) idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla seftriakson kullanımı mevcuttu. Diğer nedenler arasında kollajenozlar ve travma da bu yaş grubunda sebep olarak saptandı. Kollajenozlar arasında juvenil romatoid artrit, Henoch-Schönlein vaskülit ve Kawasaki hastalığı mevcuttu. Multipl ve olası künt batın travmalı bazı hastalarda karaciğer zedelenmesi saptanmadığı ve başka bir neden bulunmadığı halde, geçici olarak karaciğer enzimleri yüksek bulundu (Tablo 3).

Genel olarak ilaçlara bağlı serum transaminaz yüksekliği değerlendirildiğinde ALT'nin AST'ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu olgularda ölçülen diğer karaciğer fonksiyon testleri; serum GGT, LDH, albumin ve bilirubin değerleri normal düzeylerdeydi. PT ve INR değerlerinin de normal seyrettiği belirlendi. Enzim düzeylerinin ilaçların kesilmesi veya dozunun azaltılması sonucunda üç ay içinde normale dönmüş olduğu saptandı.

Obezite ve malnütrisyonlu olguların batın ultrasonografilerinde grade-1 steatoz mevcuttu. Bu olgulardaki serum transaminaz yüksekliğinin uygun diyet tedavisiyle üç aylık bir sürede normale döndüğü gözlemlendi.

Status epileptikus tanısı alan 10 hastanın 5'i epilepsi hastasıydı ve öncesinde takip için alınan karaciğer

enzimleri normaldi. Transaminazlardaki yükseklik status şeklindeki konvülsiyonlar sırasında ortaya çıkmıştı. Bu olgularda konvülsiyonların kontrol altına alınmasıyla karaciğer enzimlerinin düştüğü ve bir hafta içinde normale döndüğü gözlemlendi. Diğer status epileptikuslu 5 olguda ansefalit saptanmıştı ve bu olgularda 15 gün süreyle serum transaminazların yüksek seyrettiği belirlendi. Bu hastalarda LDH enzim yüksekliği de eşlik ediyordu. Serum transaminaz düzeyleri etyolojik tanılara göre değişkenlik gösterdiği dikkat çekti (Şekil 1). En yüksek AST ve ALT seviyelerinin, akut enfeksiyöz hepatitlerde; özellikle hepatit A ve B virüs enfeksiyonlarında olduğu belirlendi. Bu olgulardan birinde fulminan hepatit A tanısı konulmuştu. Bu hastada LDH enzimi 800 U/L, total ve direkt bilirubin düzeyleri sırayla 16 mg/dl ve 14 mg/dl gibi yüksek değerlere sahipti. Bu hastada K vitaminine yanıtız, uzamış protrombin zamanı (PT: 22 sn, INR: 2,2) saptandı.

## Tartışma

Çocuklarda etiyolojik nedenler yaşa göre farklılık gösterir (1,3,6,7). Metabolik hastalıklar daha çok küçük yaşlarda, akut enfeksiyöz hepatitler ise okul döneminde enzim yüksekliğine sebep olmaktadır. Diğer yandan bilier atrezi, safra yolları anomalileri ve idiopatik dev hücreli hepatit gibi kolestatik karaciğer hastalıkları da yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde gözlenen hastalıklardır. Bu tür hastalıklar diğer nedenlere göre daha az sıklıkta görülmesine rağmen erken tanı ve tedavi gerektirdiği, aksi takdirde hızla siroza veya karaciğer yetmezliğine sebep olduğu için önemlidir (6). Bizim serimizde yenidoğan ve sütçocuğu dönemini ilgilendiren bu tür kolestatik karaciğer hastalıklarına

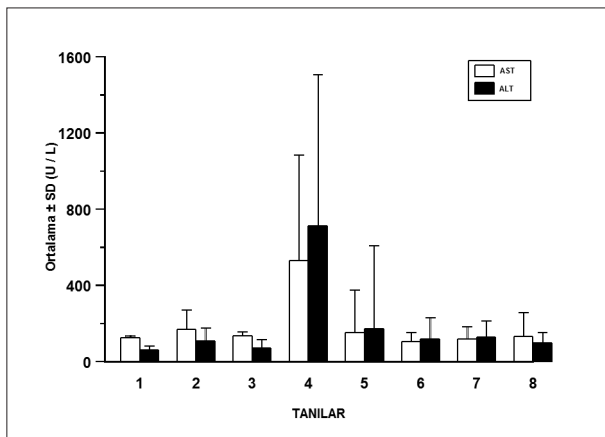
rastlanmadı. Bunun sebebi bu tür hastaların doğrudan yakın bir ilimiz olan İstanbul'daki çocuk hepatoloji merkezlerine gönderilmesi olabilir.

Bazı sağlıklı görünen yenidoğanlarda ve infantlarda hiçbir sebebe bağlı olmadan yüksek karaciğer enzim düzeyleri saptanabilir. Bugeac ve arkadaşları (8) serum transaminazları yüksek olan, ancak sebebin saptanamadığı, non-kolestatik, sağlıklı görünen infantları incelemişler ve sonuçta ilk bir yılda benign karaciğer enzim yüksekliğinin saptanabileceğini ve sorunsuz olarak bu enzim düzeylerinin kendiliğinden giderek düştüğünü belirlemişlerdir. Bu olgularda sadece klinik ve laboratuvar izlemin yeterli olacağı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da serum transaminazları yüksek, sağlıklı görünümlü yenidoğanlar belirlendi. Ancak bunlarda yapılan tetkikler sonucunda etiyolojik tanıya gidilemedi. İzlemede karaciğer enzimlerinin kendiliğinden düştüğü ve normaleştiği belirlendi.

Karaciğer enzim yüksekliği saptanan olgularda yaş, doğru etiyolojik tanının konulması açısından önemlidir (1,3,6). Bizim çalışmamızda da serum transaminaz yükseklik nedenlerinin yaşa bağımlı olarak değiştiği görüldü.

Çocuklarda transaminaz yüksekliğine sebep olan etiyolojik faktörlerin başında hepatit virüslerine bağlı olan enfeksiyonlar gelmektedir (1,9). Çocuklarda sıklık sırasına göre saptanan hepatit virüsleri HAV, HBV ve HCV'dir. HCV'nin özellikle sık kan transfüzyon gereksinimi olan talasemi ve diyaliz alan kronik böbrek hastalarında hipertransaminazemiye yol açtığı görülmüştür. Ayrıca çocuklarda enfeksiyöz mononükleoz etkenlerinin; özellikle EBV ve CMV'nin de sıklıkla hepatite dolayısıyla karaciğer enzim yüksekliğine yol açtığı saptanmıştır (1,3,9,10). Bakteriyel nedenler arasında ise pnömokok sepsisinin önemli bir neden olduğu bildirilmiştir. Diğer hipertransaminazemi yapan enfeksiyon hastalıkları arasında sifiliz, salmonellosis, brusellosis, tüberküloz, toksoplazmosis, parazitozlar ve mantar enfeksiyonları yer alır (1,3,9,11). Bizim çalışmamızda karaciğer enzim yüksekliğine neden olan sebepler arasında enfeksiyonların yenidoğan dönemi dışındaki grupta daha fazla görüldüğü saptandı. Ayrıca hepatit virüslerine bağlı enfeksiyonların görülme oranı bir yaş üstü grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Olgularımızda rutin tarama yapılmadığı için Hepatit E virüsü (HEV) serolojisine bakılmamıştı. Bu nedenle HEV enfeksiyonuna yönelik bir veri verilemedi. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Hepatit E'nin İsrail, Güney ve Orta Asya ülkeleri ile Afrika ülkeleri için endemik olduğu bildirilmekte ve çocuklarda nadir olduğu için rutin tarama önerilmemektedir (12–15).

Bazı direkt karaciğer hasarı yapmayan hastalıklarda da karaciğer enzimlerinin yükseldiği gösterilmiştir. Örneğin obezitede ve malnütrisyonunda karaciğer enzimlerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (1,9,16). Bunun sebebi olarak karaciğerdeki yağlanma sorumlu tutulmuştur. Bizim çalışmamızda da bu tür olgulara



**Şekil 1.** Farklı etiyolojik tanılardaki serum transaminaz değerleri  
 Tanı-1: Sorunsuz yenidoğan (n=30); Tanı-2: Perinatal asfiksi (n=24);  
 Tanı-3: Hemolitik hastalık (n=28); Tanı-4: Viral hepatitler (n=37);  
 Tanı-5: Viral Hepatit dışı enfeksiyonlar (n=49); Tanı-6: İlaçlar (n=45);  
 Tanı-7: Doku hipoksisi (status epileptikus, siyanotik kalp hastalığı,  
 bronkopulmoner displazi ve ağır dehidratasyon) (n=15); Tanı-8:  
 Diğerleri (abdominal künt travma, kollejenozlar, nefrotik sendrom,  
 malnütrisyon, obezite, kistik fibroz, doğumsal metabolik hastalıklar,  
 serum hastalığı) (n=22).

% 1.6 oranında (1 olgu obezite, 3 olgu malnütrisyon) rastlandı.

Vajro ve arkadaşları (17) gluten enteropatisinde de klinik bulgular çıkmadan transaminazların artabildiğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda kriptojenik karaciğer hastalıklarında karaciğer enzim yüksekliğinin gluten enteropatisiyle ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan Tip-1 diabetes mellitus'lu hastalarda sebebi açıklanamayan yüksek transaminazların gluten enteropatisinin habercisi olduğu vurgulanmıştır (18,19).

Bazı juvenil dermatomyozit, musküler distrofi gibi kas hastalıklarında, immün trombositopenik purpurada karaciğer enzimlerinin özellikle AST'nin daha belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir (20). Bizim serimizde bu tür olgulara rastlanmamış olmasına karşın, özellikle yenidoğan döneminde hemolitik hastalığa yol açan kan grubu uygunsuzluklarının ve G-6-PD enzim eksikliğinin sekonder olarak hipertransaminazemiye, özellikle AST artışına sebep olduğu gösterilmiştir.

Karaduman ve arkadaşlarının (21) yaptıkları bir çalışmada bazen künt abdominal travmalarda makroskobik karaciğer hasarı olmasa bile transaminazların orta dereceli yükseldiği, ancak şiddetli enzim yüksekliklerinin karaciğer zedelenmesini düşündürmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yine Hennes ve arkadaşları (22) künt abdominal travmalı hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin normalin beş katına ulaşabildiğini göstermişlerdir. Literatürle uyumlu olarak bizim olgu serimizde de karaciğer zedelenmesi olmaksızın serum transaminaz seviyeleri geçici olarak yüksek seyreden olası künt batın travmalı hastalar saptandı.

Hepatit virüslerinin sebep olduğu hepatosellüler hastalıkta özellikle karaciğer için özgün kabul edilen ALT ile birlikte AST normalin on katını geçebilir ve oldukça yüksek düzeylere erişir. Bazı enfeksiyöz fulminan hepatit olgularında bu değerler 1000 U/L üzerine çıkabilir (23). Olgularımızda da en yüksek transaminaz değerleri özellikle viral hepatitlerde rastlandı. Fulminan Hepatit A'lı olgumuzda serum transaminazları ilk günlerde 1000 U/L'nin üzerinde seyretti.

İlaçlar ve toksik nedenlerin sebep olduğu hipertransaminazemilerde sebep ya enzim indüksiyonu ya da toksik etkiyle ortaya çıkan hepatik hasardır. Toksik hepatitte enzim düzeylerinin normalin beş katını geçtiği ve ALT'nin AST'den yüksek olduğu dikkat çeker. Toksik hepatitli olgularda karaciğer transaminazlarıyla birlikte çoğu kez GGT seviyeleri de yükselir (24,25). Bizim çalışmamızdaki olgularda fenobarbital, valproat gibi anti epileptikler, bazı antibiyotikler ve anesteziğin kullanımı mevcuttu. Bu olgulardaki karaciğer enzim düzeylerinin normalin beş katını geçmemesi, serum albumin, serum bilirubin düzeylerinin normal olması, PT değerinin yükselmemesi ve karın ultrasonografisinde karaciğerin normal ekojenitede olması ve ilaç kesilmesi ve/veya doz azaltımıyla karaciğer enzimlerinin normale dönmesi nedeniyle ilaca bağlı geçici enzim indüksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü.

Doku hipoksisine yol açan hastalıklarda da karaciğer enzimlerinin yükseldiği bilinmektedir. Bu tür olgularda serum LDH seviyesinin de yüksekliği dikkat çekicidir (3). Olgularımız arasındaki perinatal asfiksi, siyanotik kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, ağır dehidratasyon ve status epileptikuslu hastalarda bu enzim yüksekliğinin saptanması enzim yüksekliğinin doku hipoksisine bağlı olduğunu düşündürülebilir.

Sonuç olarak hipertransaminazemiye sebep olan hastalıkların erişkinden farklı olarak, yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği, enzim seviyelerinin tanı koymada önemli olduğu hatırlanmalı, künt abdominal travma, çölyak, hemolitik hastalıklar gibi bazı hastalıklarda direkt karaciğer hastalığı olmasa bile karaciğer enzimlerinin yükselebileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca çocukluk çağında özellikle yenidoğan döneminde idiopatik olarak selim hipertransaminazeminin gözlenebileceği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

- [1] Özen H, Koçak N. (1998) Hipertransaminazemiye ve hepatomegaliye neden olan viral hepatit dışı nedenler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 19(6):661-74.
- [2] Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM. (2003) *Liver Disease. Clinical Use of Pediatric Diagnostic Tests*, s.303-26, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [3] Ng VL, Balistreri W. (2004) Manifestations of liver diseases. *Nelson Textbook of Pediatrics*. (17<sup>th</sup> ed.). (Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), s.1308-14, W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- [4] Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM. (2003) Normal values, *Liver Disease. Clinical Use of Pediatric Diagnostic Tests*, s.1-40, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [5] Henry RJ, Chiamori N, Golub OJ, Berkman S. (1960) Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *Am J Clin Pathol*. 34:381-98.
- [7] Ng VL. (2006) Neonatal hepatitis. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. (3<sup>th</sup> ed.). (Editors: Wyllie R, Hyams JS, Kay M), s. 851-81. Elsevier, Philadelphia.
- [8] Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. (2000) Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*. 136(6):727-33.
- [9] Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, Shaoul R. (2007) The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child*. 92(12):1109-12.
- [10] Lacaille F. (2001) Differential diagnosis of elevated transaminases. *Arch Pediatr*. 8(5):535-8.
- [11] Çeltik C, Küçüküçürlüoğlu Y, Balcı DB, Öner N, Duran R, Karasalihoğlu S. (2008) Evaluation of Clinical and Laboratory Features of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Infectious Mononucleosis in Children. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*. 25(3):221-27.
- [12] Balakrishnan I, Crook P, Morris R, Gillespie SH. (2000) Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *J Infect*. 40(3):256-61.
- [12] Karetnyi YV, Handsher R, Aboudy Y, Versano N, Mendelson E, Weiss P, Levin E, Bar-Shani S, Schwartz E, Fields HA, Favorov MO, Khudyakova NS. (1995) Serological evidence for hepatitis E virus infection in Israel. *J Med Virol*. 45(3):316-20.

- [13] Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili S. (2000) Hepatitis E. *Infect Dis Clin North Am.* 14(3):669–87.
- [14] Atabek ME, Findik D, Gulyuz A, Erkul I. (2004) Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy.* 67(3):265–9.
- [15] Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Yildirim M. (2004) Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Düzce, Turkey. *Eur J Epidemiol.* 19(5):461–5.
- [16] Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. (2003) The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 36(1):54–61.
- [17] Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano LM, D'Arminio M, Vecchione R. (1993) Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr.* 122(3):416–9.
- [18] Altutas B, Kansu A, Girgin N. (1998) Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Pediatr Jpn.* 40(6):497–9.
- [19] Lorini R, Maggiore C, De Giacomo C, Vitali L. (1994) Elevated serum aminotransferase activity: as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 124(6):995.
- [20] Korones DN, Brown MR, Palis J. (2001) “Liver function tests” are not always tests of liver function. *Am J Hematol.* 66(1):46–8.
- [21] Karaduman D, Sarıoğlu-Buke A, Kılıç I, Gürses E. (2003) The role of elevated liver transaminase levels in children with blunt abdominal trauma. *Injury.* 34(4):249–52.
- [22] Hennes HM, Smith DS, Schneider K, Hegenbarth MA, Duma MA, Jona JZ. (1990) Elevated liver transaminase levels in children with blunt abdominal trauma: a predictor of liver injury. *Pediatrics.* 86(1):87–90.
- [23] Snyder JD, Pickering LK. (2004) Viral hepatitis. *Nelson Textbook of Pediatrics.* (17<sup>th</sup> ed.). (Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), s.1324–32. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- [24] Roberts EA. (2004) Drug-Induced Hepatotoxicity. *Pediatric Gastrointestinal Disease* (4<sup>th</sup> ed.). (Editors: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR), s.1219–40. BC Decker Inc. Hamilton, Ontario.
- [25] Suchy FJ. (2004) Drug and toxin-induced liver injury. *Nelson Textbook of Pediatrics.* (17<sup>th</sup> ed.). (Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), s.1339–41. W.B. Saunders Co., Philadelphia.