AKUT VE KRONİK KARIN AĞRISI İLE BİRLİKTE OLAN HASTALIKLARDA LABORATUVAR BULGULARI

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

➢ Tanımlama

Akut karın, saatler içinde hızla ilerleme gösteren, her zaman olmamakla birlikte genellikle acil cerrahi girişim gerektiren, hayatı tehdit edici potansiyele sahip ve şiddetli karın ağrısı ile birlikte olan bir durumdur. Akut karın deyimi acil cerrahi gereksinimi ile eş anlamlı bir durum olarak kabul edilmemelidir. Akut karınlı hastanın değerlendirilmesinde ana unsur erken teşhis olmalıdır.

➢ Ayırıcı tanı

- Akut karının ayırıcı tanısında en uygun yaklaşım ağrının anatomik lokasyonunun belirlenmesidir (Tablo 6-1).
- Ovülasyon ağrısı, over kistleri, endometriosis, fibroid, over torsiyonu, pelvik inflamatuar hastalık, over tümörleri, ektopik gebelik, uterus enfeksiyonları, düşük tehdidi ve gebeliğe bağlı ligament rotundum ağrısı kadınlarda karnın alt kadranlarında ağrıya yol açabilecek jinekolojik sebepler arasında en sık görülenlerdir.
- Birçok tıbbi durum akut karın benzeri bir tabloya yol açabilir. Bazal pnömoniler, akut myokard infarktüsü, diabetik ketoasidoz, akut hepatit, porfiri, FMF, adrenal kanama ve kas-iskelet sistemine ait problemler bunlara örnek verilebilir. Apandisit bir klinik teşhis olup sağ alt kadran ağrısı, iştahsızlık ve lökositoz triadının varlığı teşhiste en duyarlı yardımcıdır. Bulantı ve kusma genellikle ağrıdan sonra ortaya çıkar. Hafif ateş ve lökositoz bulunabilir. Yüksek ateş ve belirgin lökositoz perforasyonu düşündürmelidir.
- Apandisiti olan hastaların %30 unda lökositoz bulunurken %95 inde lökosit formülünde sola kayma (nötrofili) görülür.
- Ağrının şiddeti parietal peritondaki irritasyonunun yoğunluğu orantılı olarak artar. Bu nedenle, retroçekal yerleşim gösteren apendiks iltihabında parietal peritonla temas olmadığından beden muayenesinde bulgular silik olabilir.

➢ Laboratuvar bulguları

- Laboratuvar çalışmaları klinik şüphelerin desteklenmesinde yardımcı olur. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, amilaz ve lipaz ölçümü, koagülasyon profili, idrar analizi ve gebelik testi genellikle en sık istenen tetkiklerdir.
  - İntestinal iskemi olduğundan şüphelenilen vakalarda laktik asit seviyesi kontrol edilmelidir. Yüksek laktik asit düzeyi doku perfüzyon bozukluğu ile birliktelik gösterir.
  - Doğurganlık çağındaki her kadın hastada dış gebelik olasılığını uzaklaştırmak amacıyla serum beta-HCG düzeyi kontrol edilmelidir.
- Radyografik incelemeler

TABLO 6-1. Akut karında ayırıcı tanı	
Sağ üst kadran ağrısı	Sağ alt kadran ağrısı
Kolesistit Koledokolithiasis Kolanjit Hepatit Karaciğer tümörleri Karaciğer apsesi Apandisit Peptik ülser Ülser perforasyonu Pankreatit Gastrit Pyelonefrit Nefrolithiasis Pnömoni	Apandisit Over kisti rüptürü Meckel divertikülü Çekal divertikülit Kolesistit Kolon perforasyonu Kolon kanseri İdrar yolu enfeksiyonu İnca barsak obstrüksiyonu Inflamatuar barsak hastalığı Nefrolithiasis Pyelonefrit Ektopik gebelik Barsak inkarserasyonu (herni vb. içinde sıkışması) Pelvik inflamatuar hastalık
Sol üst kadran ağrısı	Sol alt kadran ağrısı
Peptik ülser Ülser perforasyonu Gastritis Dalak hastalıkları (infarkt, apse, rüptğür vb.) Gastroözofagial reflü hastalığı Aort anevrizma diseksiyonu Piyelonefrit Nefrolithiasis Hiatal herni Boerhaave sendromu (özofagus rüptürü) Mallory-Weiss yırtığı Divertikülit Barsak obstrüksiyonu	Divertikülit Sigmoid volvulus Kolon perforasyonu Kolon kanseri İdrar yolu enfeksiyonu İncebarsak obstrüksiyonu Inflamatuar barsak hastalığı Nefrolithiasis Piyelonefrit Ektopik gebelik Barsak inkarserasyonu Pelvik inflamatuar hastalık
Orta epigastrium ağrısı	
Peptik ülser Ülser perforasyonu Pankreatit Abdominal aort anevrizması Özofagus varisleri Hiatal herni Boerhaave sendromu Mallory-Weiss yırtığı	

- Akut karın tablosu olan her hastada göğüs röntgeni çekilerek diafram altında serbest hava varlığı araştırılmalıdır. Bazal pnömoniler akut karına benzer bir tablo oluşturabilirler.
- Ayakta direkt batın grafisi barsak obstrüksiyonun ve iç organ perforasyonunun saptanmasında oldukça etkin bir yöntemdir. Ayakta ve yatarak çekilen pozlar incelenmelidir.
- Direkt batın grafisinde apendisitli hastaların %15 inde apendiks içinde kalkül görülebilirken (appendicolith) böbrek taşlarının %85 e varan bir oranda görülebilmesi mümkün olabilmektedir.

- Sağ alt kadranda lokalize ileus, sağda psoas gölgesinin kaybolması, çekum sınırlarında düzensizlik, serbest hava ve yumuşak doku dansiteleri akut apendisitte direkt batın grafisinde görülebilecek bulgulardır.

- Abdominal ultrasonografi akut kolesistit veya over kisti şüphesi olan vakalarda ilk seçilecek radyolojik inceleme yöntemdir. Akut kolesistitte sonografik Murphy klinik muayene sırasında uygulanan Murphy testinden daha duyarlıdır. Akut apendisit vakalarının %80-90 ında ultrasonografide ödemli apendiks görülebilir.
- Bilgisayarlı tomografi (BT) klinik bulguları muallak olan apendisit olgularında teşhiste yardımcı olabilir.
  - BT de apendiks içinde hava görülmesi veya kontrastla dolan normal görünümdeki apendiksin varlığı apendisit olasılığını büyük ölçüde uzaklaştıran bulgulardır.
  - Apendisit olarak değerlendirilmiş olan vakaların %15 inde BT sonrasında teşhis değişmektedir.
- Arteriyografi mezenter iskemisinden şüphelenilen hastalarda seçilecek test olmalıdır.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

MALLORY-WEIS SENDROMU

➢ Tanımlama

Mallory-Weiss sendromu genellikle aşırı öğürme ve kusma sonrasında kardiyoözofagial bileşkede oluşan laserasyon (yırtılma) ve buna bağlı şiddetli üst gastrointestinal kanama ile karakterizedir. Laboratuvar bulguları kanamaya bağlı değişiklikleri gösterir.

ÖZOFAGUS PERFORASYONU (SPONTAN)

Özofagus perforasyonunda torasentez mayiinde mide içeriği bulunur.

MİDE HASTALIKLARI

KRONİK GASTRİT

Kronik gastrit teşhisi mide mukozasından alınan doku örneklerinin incelenmesiyle koyulur.

➢ Atrofik gastritis (Tip A gastritis, Otoimmun Tip)

- Mide antrumu korunmuştur
- Parietal hücre antikoru ve intrensek faktör antikoru pernisyöz anemiye yatkın hastaların belirlenmesinde yardımcı olur.
- Karakteristik olarak ;
  - Aklorhidri
  - B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastoz
  - Hipergastrinemi (Gastrin üreten hücrelerin hiperplazisine bağlı olarak)

- Gastrik karsinoidler
- Serum pepsinojen 1 düzeyinde azalma bulunur.

- Hashimato tiroiditi, Addison hastalığı, Graves hastalığı, myastenia gravis, hipoparatiroidizm ve tip-1 diabet gibi birlikte bulunabilecek diğer otoimmun hastalıklara bağlı laboratuvar bulguları saptanabilir.

➢ Nonatrofik gastritis (Tip B gastritis)

- Gastrik antrum tutulmuştur
- Demir eksikliği ve malabsorpsiyona bağlı anemi bulunabilir
- Peptik ülser ve kronik gastriti olan hastaların yaklaşık olarak %80 inde Helicobacter pylori enfeksiyonu saptanır. Teşhis biyopsi, kültür, üreaz testi ve serolojik testlerden biri veya birkaçı ile koyulabilir.
- Antrumdaki gastrin üreten hücrelerin (G hücreleri) harabiyetine bağlı olarak hipogastrinemi görülebilir.
- Benign gastrik ülseri olan hastalarda kalıcı biçimde kronik antral gastrit bulunur.
- Gastrik asit ölçümünün değeri sınırlıdır. Maksimal stimülasyondan sonra bile şiddetli hipokolorhidri veya aklorhidri saptanması mukozal atrofinin varlığını gösterir.

➢ Diğer nedenler

- Enfeksiyonlar [Bakteriler (sifilis), viral (CMV), parazitik (anisakiasis), fungal]
- Kimyasal (NSAEİ, safra reflüsü, diğer ilaçlar)
- Lenfositik gastritis
- Eozinofilik gastroenteritis
- Enfeksiyon dışı granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, Crohn hastalığı)
- Menetrier hastalığı
- Radyasyon

MİDE KANSERİ

➢ Laboratuvar bulguları

Pernisyöz anemi, gastrik atrofi ve gastrik polip gibi mide kanseri gelişimi için yüksek risk oluşturan hastalıklara sahip olan hastalar mide kanseri gelişimi bakımından peryodik olarak gastroskopi yapılarak izlenmelidir.
Sitoloji: Eksfolyatif sitoloji hastaların %80 inde pozitif sonuç verir, yanlış pozitiflik oranı %2 nin altındadır.
Tümör markerleri: Metastazlı hastaların %40-50 sinde ve cerrahi olarak rezektabl vakaların %10-20 sinde serum CEA düzeyi artmış bulunur (>5ng/dl). Tümör markerleri postoperatif dönemde nüks ve metastaz tahmininde yardımcı olabilir. Anrezektabl vakaların %30 unda serum AFP ve CA 19-9 seviyeleri yüksek bulunur. Tümör markerlerinin ölçülmesi erken teşhis amacıyla kullanışlı bir yöntem değildir.
Gastrik sekresyon analizi: Hastaların %25 inde normaldir. %25 inde hipoklorhidri saptanır. Hastaların %50 sinde histamin veya betazole refrakter aklorhidri bulunur.

Temel laboratuar bulguları: Kronik kan kaybına bağlı anemi saptanabilir. Dışkıda gizli kan pozitif olabilir.

PANKREAS HASTALIKLARI

PANKREAS KANSERİ

Korpus ve kuyruk tümörü

➢ Laboratuvar bulguları

Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi ve BT en kullanışlı yöntemler olup ihtiyaç duyulan vakalarda ERCP yapılabilir. Bu yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla hastaların %90 dan fazlasında pankreas kanserinin varlığı veya yokluğu hakkında doğru bir karar vermek mümkün olabilmektedir. ERCP sırasında yapılacak fırça sitolojisinin duyarlılığı $\leq$%25, özgüllüğü $\leq$%100 dür. 2cm den büyük lezyonlarda radyoizotop sintigrafisi tanıda yardımcı olabilir (sensitivite %75).

Histoloji: US altında (US guided) ince iğne aspirasyon biyopsisinin duyarlılığı %80-90 civarındadır. Yanlış pozitiflik nadirdir.

Tümör markerleri (Belirteçleri): Serum tümör marker (CA 19-9, CEA vb.) seviyeleri sıklıkla normal bulunur. Pankreas kanserinde CA 19-9 duyarlılığı ve özgüllüğü sırtasıyla %70 ve %87, pozitif kestirim değeri (PPV) %59, negatif kestirim değeri (NPV) ise %94 dür. Testin duyarlılığı lokal ve metastatik hastalıkta farklı değildir. Tam rezeksiyon yapılmış olan hastalarda CA 19-9 değeri 3-6 ay içinde normal seviyeye iner. Bu nedenle CA19-9 ölçümü postoperatif dönemde nüks açısından takipte ve prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Düzenli olarak yapılacak CA 19-9 ölçümleriyle tümör nüksünü klinik belirtilerden 2-20 hafta önce anlamak mümkündür. Pankreas için spesifik olmadığından özellikle kolon ve safra yolları kanserleri başta olmak üzere diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde de serum seviyesi çok yüksek değerlere çıkabilir.

Testosteron: Dihidrotestosteronun tümör dokusunda testosterona dönüşmesi nedeniyle pankreas kanserli erkeklerin %70 den fazlasında dihidrotestosteron oranı 5 in altında bulunur (normali 10). Bu test CA19-9 a göre daha az sensitif fakat daha spesifiktir ve erken evredeki tümörlerde (1.evre) daha yüksek oranda pozitif bulunur.

Serum Amilaz ve lipaz: Erken evredeki pankreas kanserli olguların %10 dan azında amilaz ve lipaz seviyelerinde hafif artışlar görülebilir. İlerleyen hastalıkta pankreas dokusundaki harabiyet nedeniyle değerler normal bulunur. Pankreas harabiyeti hafif olan vakalarda secretin-pankreozymin stimülasyonu sonrasında serum amilaz ve lipaz seviyelerinda artma saptanabilir. Glukoz intoleransı gösteren hastalarda artış daha hafiftir (Bkz. Glikoprotein 2).

Glukoz toleransı: Pankreas kanserli hastaların %20 sinde aşikar diabet bulunur. İV tolbutamid tolerans testinde kan glikoz seviyesinin düşmemesi adacık hücre hasarının göstergesidir. *İnsüline duyarlı ve anstabil diabet gelişen ileri yaştaki bir erkekte pankreas karsinomundan şüphelenmek gerekir.*

Serum Alkalen fosfataz: Pankreas kanserli olguların %60 ında safra yolu obstrüksiyonu ve/veya karaciğer metastazına bağlı olarak serum alkalen fosfataz seviyesi yüksek bulunur (>300 U). *Alkalen fosfataz kronik karaciğer hastalıklarında da artmış olabilir*.

Diğer testler: Triolein ^{131}I testi pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı olarak barsağa lipaz akışının olmaması sonucunda ortaya çıkan yağ sindirim bozukluğunu gösteren bir testtir.

Test sonrasında serumdaki lipid ve radyoaktivite seviyesi artmazken dışkıyla atılan miktarın arttığı görülür. Bu test kronik pankreatitte de pozitif sonuç verir.

Pankreas başı tümörü (bkz. Sarılık)

- Pankreas başı tümörlerinde pankreas fonksiyon testlerinde anormallik ve tümör markerlerindeki artış belirgin olabilir.

➢ Laboratuvar bulguları

Ana laboratuvar bulguları: Özellikle indirekt bilüribin fraksiyonu olmak üzere serum biluribin seviyesi artmıştır (12-25mg/dl). Serum alkalen fosfataz ve Gamma-GT seviyeleri yükselmiştir. Bilüribin seviyesindeki artış genellikle istikrarlıdır ve dalgalanma göstermez. İdrarda ve dışkıda ürobilinojen bulunmaz. Serum koleterol seviyesi, ester kolesterol düzeyinde azalma olmadan armıştır (>300mg/dl). Diğer karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir (bkz. Serum Glikoprotein 2).
Hematoloji: Artmış protrombin zamanı iv K vitamini kullanımı sonrasında düzelir.
Diğer testler: Sekretin-kolesistokinin stimülasyonu sonrasında yapılacak duodenum tübajında duodenum içeriğinin düşük hacimde olması (<10ml/ 10 dk) pankreas kanalında bir obstrüksiyonun varlığını destekler. Bikarbonat ve enzim seviyesi genellikle normaldir. Pankreatitte olduğu gibi bir asiner harabiyet varlığında sekresyon hacmi normaldir (20-30ml/10 dk), ancak bikarbonat ve enzim seviyesi düşük olabilir. Pankreatitli veya pankreas kanserli olguların %60-80 inde sekresyon hacmi ve/veya bikarbonat sekresyonunda anormallik bulunur. Pankreas kanserinde testin duyarlılığı asiner harabiyetin ve pankreas kanalındaki tıkanmanın derecesine bağlıdır.
Histoloji: Duodenum içeriğinin sitolojik incelenmesinde hastaların %40 ında malign hücreler görülebilir. Periampuller kanserli olguların %80 inde duodenum tubajında malign hücreler görülür.

PANKREAS KİSTİK FİBROZİSİ (MUKOVİSİDOSİS)

Temel laboratuvar bulguları: Hipokoloremik metabolik alkaloz ve hipokalemi bulunur. İlerleyici pulmoner hastalıkla birlikte serum protein elektroforezinde IgG ve IgA artışı görülürken IgM ve IgD seviyelerinde kayda değer bir artış olmaz. Kronik akciğer hastalığının yarattığı kor pulmonaleye bağlı olarak oluşan hemodilüsyon nedeniyle serum albumin düzeyi genellikle düşüktür. Bu durum klinik olarak aşikar kalp yetersizliği bulguları görülmeden önce ortaya çıkabilir. Vücutta aşırı CO_2 birikimine yol açabilecek kronik akciğer hastalığı veya terlemeye bağlı aşırı tuz kaybı gibi komplikasyonlar gelişmedikçe serum klor, sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor seviyeleri genellikle normaldir. İdrar elektrolitleri normaldir. Aşırı elektrolit kaybı idrar ve dışkı yoluyla olur. Glikozürisi olan hastaların %40 ında bozulmuş glikoz toleransı bulunurken vakaların %8 inde aşikar diabet gelişir. Protein-kalori malnütrisyonu, hipoproteinemi, yağ malabsorpsiyonu ve yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri oluşabilir. Dışkı ve duodenum sıvısında tripsine bağlı röntgen filmi jelatini sindirimi görülmez. Bu test azalmış kimotripsin yapımının araştırılmasında 4 yaşına kadar uygulanabilecek kullanışlı bir testtir.
Tükürük (saliva) bulguları: Submaksiller tükürük bezlerinin salgısı daha yoğun olup kalsiyum, total protein, amilaz, klor ve sodium konsantrasyonu yüksektir. Tükürükteki potasyum düzeyinde artış görülmez. Bu değişiklikler parotis bezinde genellikle görülmez.

Diğer bulgular: Hastaların %5 den azında siroz, karaciğer yağlanması, safra yolu daralmaları ve safra taşı gibi karaciğer hastalıkları görülebilir. Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde mekonyum ileusu oluşabilir. Kronik veya akut ve rekürran pankreatit gelişebilir. Pankreas yetersizliği sıklığı 1 yaşında >%90, erişkinde >%95 dir. Gastrointestinal kanser görülme sıklığı artmıştır. Hastaların %98 inde vaza deferenslerdeki tıkanmaya bağı azospermi ve epididimit gibi anaormallikler gelişir ve bu patoloji testis biyopisisi ile gösterilebilir.

MAKROAMİLAZEMİ

➢ Tanımlama:

Makroamilazemi, amilazın IgA, IgG veya yüksek molekül ağırlıklı diğer plazma proteinlerine bağlanması sonucunda oluşur ve yüksek molekül ağırlığı nedeniyle böbrek glomerüllerinden süzülemez.

➢ Laboratuvar bulguları

Temel laboratuvar bulguları: Serum lipaz düzeyi ve pankreas amilazı / tükürük amilazı oranı normaldir. İdrar amilazı düşük veya normal bulunur. Serum amilaz düzeyi belirgin bir neden olmadan genellikle normalin 1-4 katı yüksektir. Böbrek fonksiyonları normal olduğunda amilaz-kreatinin klirensi oranı <%1 olması teşhiste oldukça kullanışlı bir göstergedir ve saptandığında klinisyenin makroamilazemiden şüphelenmesini gerektirir.

➢ Makroamilazeminin görülebileceği diğer durumlar

Rastgele seçilen hastaların yaklaşık olarak %1 inde ve serum amilaz düzeyi yüksek olan insanların %2,5 unda makroamilazemi bulunabilir. Benzer bulgular tükürük amilazının artışına (Tip 2 ve Tip 3 amilaz) bağlı normal molekül ağırlıklı hiperamilazemisi olan hastalarda da görülebilir.

PANKREATİT

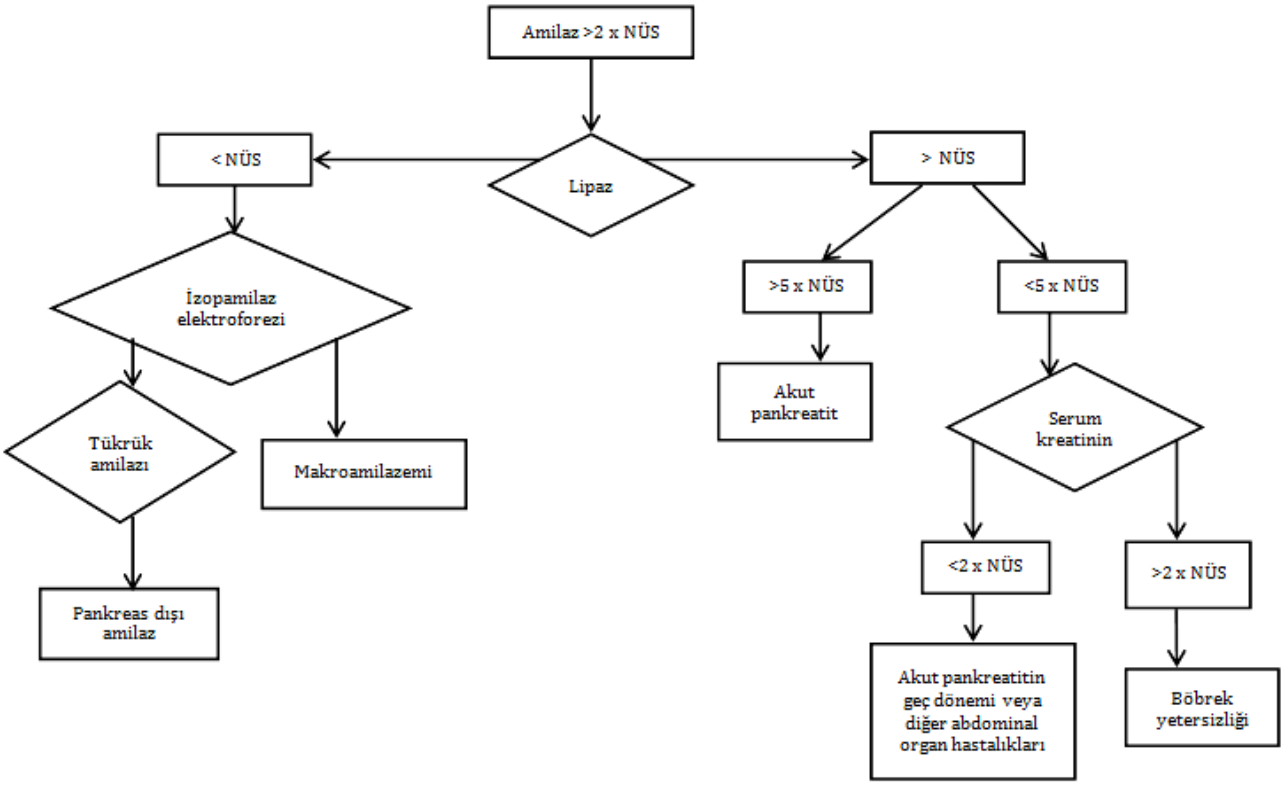
Akut pankreatit

➢ Laboratuvar bulguları

Lipaz: Serum lipaz düzeyi 3-6 saat içinde artmaya başlayarak 24 saatte maksimum düzeye ulaşır ve genellikle 8-14 gün sonra normal seviyesine döner. Amilaza üstünlüğü kanda daha fazla yükselmesi ve amilaz değerleri normal döndüğü halde lipazdaki yüksekliğin 14 güne varan bir süre devam etmesidir. Akut pankreatit kliniği olan bir hastada lipaz düzeyi normalin üst sınırının 5 katı veya daha yüksek bulunduğunda amilaz düzeyi de birlikte artış gösteriyorsa bu durum tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur (özgüllük %85). Her amilaz ölçümünde birlikte lipaz ölçümü de yapılmalıdır. İdrarda lipaz ölçümü klinikte kullanışlı bir yöntem değildir. Lipaz / amilaz oranı >3 olduğunda (özellikle >5) alkol dışı sebeplere bağlı pankreatiti düşündürür. Serum lipaz değeri normalin üst sınırını 5 kat veya daha fazla geçtiğinde akut pankreatit ve organ rejeksiyonu olasılığı yüksekken 3 kat altındaki artışlarda ise bu olasılık düşüktür (Şekil 6-1).

Amilaz: Akut pankreatitte serum amilaz seviyesi 3-6 saatte artmaya başlayarak hastaların %75 inde 8 saat içinde hızla yükselir ve 20-30 saatte maksimum düzeye ulaşır. Serum

amilaz seviyesi 48-72 saat yüksek kalabilir. İlk 12-24 saatte duyarlılığı %95 in üzerindedir. Serum seviyesindeki artış normalin üst sınırının 40 katından düşük olabilir fakat artış seviyesi ve düşüş hızı hastalığın şiddeti, prognoz ve iyileşme hızı ile korelasyon göstermez.



Şekil 6-1. Serum amilaz ve lipaz artışının değerlendirilmesinde algoritm (NÜS; normalin üst sınırı)

Akut pankreatit kliniği olan bir hastada amilaz değerinin normalin üst sınırını 3 kat geçmesi veya >600 Somogyi U/dl bulunması akut pankreatit varlığını destekleyen önemli bir bulgudur. Amilaz seviyesindeki yükseklik 7-10 günden uzun sürdüğünde birlikte bulunabilecek bir pankreas kanseri veya psödokist, pankreatik asit veya pankreas dışı etyolojiler akla gelmelidir. Pankreatik kanal obstrüksiyonunda da amilaz seviyesi yükselebilir ancak değerler genellikle birkaç gün içinde normale döner. Akut pankreatitli hastaların %20 den azında, özellikle alkole bağlı olan ve semptomların ortaya çıkmasından 2 günden fazla zaman geçtikten sonra hekime başvuran vakalarda amilaz değerleri normal bulunabilir. Tekrarlayan kronik pankreatitte ve hipertrigliseridemide amilaz değerleri yüksek bulunmayabilir (Hipertriglisemide teknik etkilenme nedeniyle yükselmiş serum amilaz düzeyi düşük saptanır). Akut alkolik pankreatitte serum amilaz değerleri sıklıkla normal bulunur. Akut pankreatit dışında gastrointestinal infarktüs (akut mezenterik iskemi) veya perforasyona bağlı akut batında bakteriyemi bulgularıyla birlikte serum amilaz ve lipaz seviyelerindeki artış orta derecededir (<x3 normalin üst sınırı). Akut alkol intoksikasyonu olan hastaların %10-40 ında karın ağrısı ile birlikte serum amilaz seviyeleri artar (yaklaşık yarısı tükürük amilazıdır) ancak bu artış genellikle normalin üst sınırının 3 katını geçmez. Amilaz seviyesinde 25 kattan fazla artış olması pankreatitten çok metastatik tümör

düşündürmelidir. Tüm hiperamilazemilerde artan değerin %25 ine varan bir kısmından tükürük kaynaklı amilaz sorumlu olabilir. Serum pankreatik isoamilaz ölçümü tükürük kaynaklı amilaz yükselmesinin ayrımında yardımcı olabilir. Sağlıklı bireylerde serum total amilaz değerinin %40 ı pankreatik , %60 ı tükürük kaynaklı amilazdan oluşur. Serum amilaz ve lipaz değerlerindeki hafif artışlar akut pankreatitten farklı etyolojileri düşündürmelidir. Birçok ilaç hem amilaz hem de lipaz değerlerinde artışa neden olabilir.

Artmış idrar amilazı serum amilaz değişikliklerini 6-10 saate varabilen bir gecikme ile yansıtır ancak bazı durumlarda idrar amilazındaki yükselme serum değerine göre daha yüksek ve uzun süreli olabilir. Herhangi bir zamanda alınan 1 saatlik idrar örneği artmış amilaz değerleri gösterirken 24 saatlik idrardaki amilaz düzeyi normal bulunabilir. Saatlik idrar örneklerinde amilaz ölçümü daha uygun bir yaklaşımdır. Amilaz ve kreatinin klirens oranı artmıştır (>%5) ve bu yöntem zamanlı idrar toplama problemini ortadan kaldırır. Bu oran amilazın tubüler reabsorpsiyonunun azaldığı hallerde de artar (geniş yanıklar, kronik böbrek yetersizliği, diabetik ketroasidoz, akut duodenal perforasyon, multipl myelom vb). Bu test spesifik bir test olmamakla birlikte klinikte kullanımı bazı otörlerce tavsiye edilmektedir.

Kalsiyum: Şiddetli pankreatit vakalarında kalsiyumun yağ nekrozlarındaki sabunlaşmaya katılımı nedeniyle serum kalsiyum seviyesi 1-9 gün içinde azalır. Kalsiyum seviyesindeki azalma genellikle amilaz ve lipaz değerlerindeki normalleşmeden sonra ortaya çıkar. Tetani görülebilir. Serum kalsiyum seviyesi yüksek bulunan veya düşme eğilimi göstermeyen akut pankreatit vakalarında hiperparatiroidizm araştırılmalıdır.

Bilüribin: Serum biluribin düzeyleri biliyer pankreatitte artış gösterebilir ancak alkolik pankreatitte genellikle normaldir. Bilüribin seviyesindeki artışa paralel olarak AF, AST, ALT düzeyleri artabilir. Amilaz düzeyindeki belirgin artış (>2000U/L) da biliyer pankreatiti destekler. Serum bilüribin, AF, AST ve ALT seviyelerinde 24 saat içinde %50 den fazla değişme görülmesi aralıklı biliyer obstrüksiyonu düşündürmelidir.

Tripsin: Akut pankreatitte serum seviyesi artar. Yüksek duyarlılığı nedeniyle, normal tripsin değerlerinin saptanması akut pankreatit olasılığının uzaklaştırılmasında bir test olarak kullanılır. Ancak özgüllüğünün düşük olması ve RIA (radyoimmunessey) teknolojisine gereksinim nedeniyle klinikte kullanımı sınırlıdır.

CRP: CRP düzeyi ağrının ortaya çıkmasından sonraki üçüncü günde zirve yapar. 48. saatten sonraki duyarlılığı %65-100, pozitif prediktif değeri ise %37-77 civarındadır. 150mg/L ve üzerindeki CRP değerleri hafif ve ağır pankreatit ayrımında kullanılır.

- **Akut pankreatitte şiddetli hastalık veya mortalite tahmininde kullanılan laboratuvar kriterleri**
- PaO2 <60 micmol/L
  - Rehidratasyon sonrasında kreatinin >2mg/dl
  - Kan glikozu >250mg/dl
  - Hemokonsantrasyon (Htc>%47, veya başvurudan 24 saat sonra Htc değerinin Düşmemesi. Şiddetli hemorajik pankreatitte Htc seviyesi azalabilir)
  - 24 saatte >500ml gastrointestinal kanama
  - Asit varlığı, miktarı ve rengi
- Akut hemorajik pankreatitte serumda ve asit sıvısında methemalbumin artabilir, bu artış ödematöz (hafif) pankreatitte görülmediği için ayırıcı tanıda kullanılabilir, ancak akut pankreatit tanısı için kullanışlı bir test değildir.
- Lökosit sayısı hafif veya orta derecede artmıştır (10.000-20.000/mm^3)
- Hastaların %25 inde glikozüri bulunur

- Hipokalemi, metabolik alkaloz ve laktik asidoz bulunabilir

- **Akut pankreatit oluşturan predispozan faktörlere ait laboratuvar bulguları**
  - Alkol (Hastaların %36 sında alkol kullanım öyküsü bulunur)
  - Biliyer sistem hastalığı (%17) (Biliyer sistem taş hastalığı, Oddi sfinkteri disfonksiyonu vb.)
  - İdyopatik pankreatit (Hastaların %36 sında bir etyolojik faktör bulunamaz)
  - İnfeksiyonlar (Kabakulak, koksaki virüs, CMV ve AIDS)
  - Travma ve postoperatif pankreatit (%8)
  - İlaçlar (%5) (Kortikosteroidler, thiazidler, azathiopurine, östrojenler, sülfonamidler, valproic acid vb.)
  - Hiperkalsemi (Herhangi bir nedenle oluşan hiperkalsemi)
  - Ampuller bölgenin obstrüksiyonuna yol açabilecek anatomik anormallikler (Anüler pankreas, Crohn hastalığı, duodenum divertikülü vb.)
  - Herediter pankreatit
  - Böbrek yetersizliği, böbrek transplantasyonu
  - Diğer nedenler (Kollajen vasküler hastalıklar, gebelik, iskemi, akrep sokması, pankreas kanalını tıkayan parazitler (Askaris, fasciola vb.), Reye sendromu, fulminan hepatit, şiddetli hipotansiyon, kolesterol embolizasyonu vb.)

- **Komplikasyonlara bağlı laboratuvar bulguları**
  - Pankreas psödokisti
  - Pankreatik enfeksiyon veya apse (Lökositoz, Gram boyaması ve aspire edilen sıvı kültürü vb ile taşhis koyulur)
  - Poliserözit (Periton, plevra, perikard ve sinovial yüzeylerde sıvı birikimi). Asit bulanık veya kanlı veya mürdüm eriği suyu renginde ve 0,5-2L kadar olabilir. Asit amilaz seviyesi serum amilaz seviyesinden yüksektir. Perforasyon olmadıkça bilüribin içermez. Barsak infarktüsü olmadıkça Gram boyamasında bakteri görülmez. Protein içeriği 3g/dl nin üzerindedir.
  - Hastaların %40 ında plevral efüzyon ve/veya alveoler eksüdasyonla birlikte ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) ve arteriyel hipoksemi görülebilir.
  - DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)
  - Hipovolemik şok
  - Diğerleri

➢ Prognostik laboratuvar bulguları

- İlk başvuruda
  - Lökosit sayısı >16000/mm^3
  - Kan glikozu >200mg/dl
  - Serum LDH >350U/L
  - Yaş >55
  - 48. saatte
  - Htc değerinde >%10 azalma
  - Serum kalsiyum <8mg/dl
  - BUN >5mg/dl artış
  - Arteriyel pO_2 <60mmHg
  - Metabolik asidoz

- Mortalite;
  3 bulgu varlığında %1
  4 bulgu varlığında %15
  5 veya 6 bulgu varlığında %40
  7 veya daha fazla bulgu varlığında %100 dür
  Serum amilaz değeri yüksekliğinin prognostik değeri yoktur
- BT, MRI ve US gibi görüntüleme teknikleri hem teşhiste hem de etyolojinin araştırılmasında yardımcı olan yöntemlerdir.

Kronik pankreatit

Malabsorpsiyon konusuna bakınız.

➢ Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları genellikle normaldir.

Görüntüleme yöntemleri: BT, US ve ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreotografi) kronik pankreatitin teşhisinde ve evrelenmesinde kullanılabilecek yöntemlerdir. Pankreasın radyoaktif selenyumla sintigrafisi tanıda yardımcı olabilir.

Kolesistokinin-sekretin testi: Bu testte iv yolla verilen kolesistokinin ve sekretinin duodenum sıvısının miktarı, bikarbonat ve amilaz konsantrasyonu ve serum lipaz ve amilaz değerlerindeki artışa etkisi değerlendirilir. Bu test, özellikle erken evredeki kronik pankreatitin değerlendirilmesinde en duyarlı ve güvenli (altın standart) testtir. Bununla birlikte testin yapılması teknik olarak güçtür ve genellikle uygulamada yanlışlıklar söz konusudur. Test sırasında mide suyunun duodenumdan alınan sıvıya bulaşmasından kaçınmak gerekir. Kronik pankreatitli hastaların %85 inden fazlasında bu testte bazı anormallikler görülür. Amilaz atılımında azalma en sık görülen anormalliktir. Her üç değerin de anormal olması durumunda aşağıdaki testlerde anormallik görülme sıklığı artmıştır.

- **Normal duodenum içeriği**
  - Miktar: 95-235ml/saat
  - Bikarbonat yoğunluğu: 74-121 mEq/L
  - Amilaz atılımı: 87.000-276.000 mg
- Kronik pankreatitli hastaların %20 kadarında kolesistokinin ve sekretin enjeksiyonu sonrasında serum lipaz ve amilaz seviyelerinde artış görülür. Bu artış duodenum aspirasyon sıvısında bir anormallik saptanmayan vakalarda da görülür. Normalde kolesistokinin ve sekretin enjeksiyonu sonrasında serum lipaz ve amilaz seviyelerinde bir artış görülmez.
- Kronik pankreatitli hastaların %10 kadarında serum açlık amilaz ve lipazı artmış bulunur.

Serum pancreolauryl testi: Kahvaltı ile verilen fluorescein dialurate ın pankreas spesifik kolesterol ester hidrolaz tarafından parçalanması sonucunda açığa çıkan fluorescein barsaktan emilir ve serumda ölçülür. Test öncesinde sekretin ve sonrasında metoklopramide verilir. Testin duyarlılığı %82, özgüllüğü %91 olarak bildirilmiştir *(Dominguez-Munoz JE,Malfertheiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. Clin Chem 1998;44:869)*.

Glukoz tolerans test (OGTT): Kronik pankreatitli hastaların %65 inde bozulmuş glikoz toleransı söz konusudur. Kronik tekrarlayan pankreatiti olan hastaların %10 dan fazlasında

aşikar diabet bulunur. Steatore varlığında OGTT normal bulunursa pankreas dışında başka bir etyoloji araştırılmalıdır.

Malabsorpsiyona bağlı laboratuvar bulguları: Pankreasın ekzokrin fonksiyonunun %90 dan fazlası kaybedildiğinde ortaya çıkarlar.

- Orta ve ileri derecede pankreas yetersizliğinde bentiromid testi genellikle anormal sonuç verir. Bu test hafif derecede pankreas yetersizliğinde normaldir.
- Schilling testinde hafif B12 malabsorpsiyonu görülebilir (Günümüzde kullanılmamaktadır)
- Xylose tolerans testi ve incebarsak biyopsisi genellikle uygulanmayan testlerdir ve normal sonuç verirler.
- Dışkıda yağ ölçümü steatorenin gösterilmesinde kullanılır ve bu test I^{131} le işaretli trioleinden daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir.
- Kronik pankreatitli hastaların 1/3 inde I^{131} triolein testi pozitiftir.
- Kronik pankreatitli hastaların %25 inde nişasta tolerans testi anormal sonuç verir.

Kronik pankreatite ve pankreasın ekzokrin yetersizliğine bağlı laboratuar bulguları:

- Alkol (%60-70)
  - İdyopatik (%30-40)
  - Pankreatik kanal obstrüksiyonu (Travma, psödokist, pankreas divisium, kanser veya ampulla hastalıkları)
  - Nadir görülen (Kistik fibrozis, pankreas divisium, herediter pankreatit, malnütrisyon, diğer [Zollinger Ellison sendromu, Shwachman sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği, tripsinojen eksikliği, enterokinaz eksikliği, hemokromatozis, parenteral hiperalimantastyon]).

PANKREAS PSÖDOKİSTİ

➢ Laboratuvar bulguları

Görüntüleme yöntemleri: US ve BT ile saptanır.

Temel laboratuar bulguları: Hastaların %10 unda serumda direkt bilüribin ve alkalen fosfataz seviyeleri artmıştır (>2mg/dl). Hastaların %10 undan azında açlık kan şekeri yüksek bulunur.

Sekretin-pankreozymin uyarı testi: Duodenum sıvısındaki bikarbonat miktarı azalmıştır (<70mEq/L), amilaz, lipaz ve tripsin miktarı ise normaldir.

Pankreatik kist sıvısı bulguları: Yüksek viskozitede ve CEA içeriği yüksek sıvı varlığı müsinöz farklılaşmayı gösterir ve psödokist, seröz kistadenom, diğer nonmüsinöz kistler veya kistik tümör olasılığını uzaklaştırır. Psödokist sıvısında pankreas enzimleri, lökosit esteraz ve NB/70K artmış bulunur. Kist sıvısında CA 72-4, CA-15-3 ve doku polipeptit antijeni artışı malignite göstergesidir. Bu markerler normal olduğunda psödokist veya seröz kistadenom olasılığı yüksektir. Seröz kistadenomda kist sıvısında CA 125 seviyesi artmıştır.

Diğer bulgular: Akut pankreatite yol açabilecek etyolojiler (alkolizm, travma, duodenum ülseri, biliyer sistem taş hastalığı vb.), enfeksiyonlar, perforasyon, splenik arter anevrizmasının pankreatik kanal içine kanaması (homosuccus pancreaticus).

DİSPEPSİ VE PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

➢ Tanımlama

- Dispepsi üst karın bölgesinde hissedilen ağrı, huzursuzluk, bulantı, gaz, geğirme, yanma, erken doyma ve regürjitasyon gibi semptomların bir veya daha fazlasını birlikte içerebilen bir klinik tablodur.
- Nonülser dispepsi (NÜD), gösterilebilen bir yapısal ve biyokimyasal anormallik yokluğunda üst karında hissedilen tekrarlayıcı ağrı ve/veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanır. Nonülser dispepsi organik hastalık olasılığının uzaklaştırılması ile koyulan bir teşhisi tanımlar. Muhtemel etyolojik faktörler arasında mide veya ince barsaklardaki motor fonksiyon bozuluğu, viseral duyarlılıkta artış, gastrik ve intestinal reflekslerde değişiklik ve psikolojik stres sayılabilir.
- Peptik ülser hastalığı (PÜH)
  - Epigastrik karın ağrısı en sık görülen semptomdur. Ağrı yayılım göstermez ve kazınma veya açlık ağrısı şeklindedir. Ağrı yemekten 1-2 saat sonra veya uzun süre aç kalma sonrasında başlar ve tipik olarak gıda veya antasit alma ile hafifler veya geçer.
  - Gece uyandıran ağrı PÜH için daha tipik bir bulgudur ve fizyolojik olarak sabaha karşı artan mide asit sekresyonu nedeniyle oluşur.
  - Asemptomatik PÜH
    - -NSAEİ kullanımına bağlı PÜH sıklıkla asemptomatiktir
    - -Kanama geçiren peptik ülserli hastaların %60 ı asemptomatiktir

- Dispepsi tipik olarak tekrarlayıcı bir seyir gösterir. Dispepsisi olan hastaların %65 ila %86 sında dispeptik yakınmalar tekrarlayıcı bir gidiş gösterir, ilk belirtilerin ortaya çıkmasından 2-3 yıl sonra semptomlar tekrar ortaya çıkabilir. Uzun süren ve tekrarlayacı karakterdeki semptomlar PÜH ve özofajitte de görülebileceğinden bu tür bir semptomatoloji her zaman için organik bir patoloji olmayacağı anlamına gelmez.
- Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) ve dispepsi benzer semptomlara sahiptir. Gastroözofagial reflü aslında her insanda gün içinde birkaç kez olan fizyolojik bir olaydır. Sternum arkasında hissedilen yanma hissi (heartburn) başlıca klinik bulgusudur.
- Helicobacter pylori enfeksiyonunun tekrarlayan PÜH etyolojisindeki rolü iyi bilinmekle beraber NÜD dispepsi etyolojisindeki rolü halen belirsizliğini sürdürmektedir. NÜD li hastaların %30-60 ında Helicobacter pylori enfeksiyonu bulunur. Öte yandan genel toplumdaki Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığı da yüksektir.

➢ Tavsiye edilen testler

- Beden muayenesi normal olan ve organik hastalık bulgusu olmayan genç hastalarda laboratuvar incelemelerine gerek duyulmayabilir (<45 yaş). Dispepsi etyolojisi tablo 6.2 de görülmektedir.
- Artmış risk gurubundaki yaşlı hastalarda yapılacak sınırlı laboratuvar testleri tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir.
- Spesifik anamnez ve muayene bulgularının varlığında tiroid testleri, hCG, amilaz ve dışkı analizi istenmelidir.
- **İlave teşhis yöntemleri**

- **Üst gastrointestinal sistem endoskopisi** (Özofagogastroduodenoskopi, EGD)**:** Dispepsinin araştırılması gerektiğinde hastaların büyük bir çoğunluğunda genellikle ilk başvurulan teşhis yöntemidir. İşlem sırasında mide ve duodenumdan biyopsi alınabilir. Genç hastaların (<45) 2/3 sinde EGD tamamen normal bulunur.
- **Üst gastrointestinal sistemin radyolojik incelemesi** (Baryumlu mide-duodenum grafisi)**:** Bu test EGD den daha az duyarlı bir yöntem olup önemli bir dezavantajı doku örneği alma imkanının olmamasıdır. Endoskopi yapılamadığı hallerde, endoskopiyi kabul etmeyen veya endoskopi yapılmasını engelleyen başka bir sağlık sorunu olan hastalarda radyolojik inceleme kullanılabilir.

· **Helikobakter pylori varlığını araştıran testler**

· **Mide boşalımını değerlendiren testler:** Gastrik sintigrafi ve gastroduodenal manometri genellikle tıbbi tedaviyi etkilemezler. Bu testler genellikle laboratuvar testleri ve EGD si normal bulunduğu halde motilite bozukluğu varlığını düşündüren kusma gibi semptomları devam eden hastalarda uygulanır. Bu vakalarda bile bu tür testlerden önce prokinetik ajanlarla yapılacak bir ampirik tedavi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

TABLO 6-2. Dispepside ayırıcı tanı
Mide ve özofagusun organik hastalıkları
Peptik ülser hastalığı (%15-25) Reflü özofajit (%5-15%) Mide veya özofagus kanseri (<%2) Infiltratif hastalıklar Eozinofilik gastrit Crohn hastalığı Sarkoidoz
Diğer gastrointestinal hastalıklar
Safra taşları Kronik pankreatit veya pankreas kanseri Çölyak hastalığı Laktoz intoleransı Hepatoma
İlaçlar
Nonstreoidal anti-inflammatuar ilaçlar Digitalis Teofilin Eritromisin Alkol Cafein Nikotin
Diğer muhtemel sebepler
Hipotiroidi Hiperkalsemi Intestinal angina Gebelik Nonülser dispepsi (Fonksiyonel dispepsi)*
*Nonülser dispepsi vakaların %60 ından sorumludur ancak teşhis için diğer organik dispepsi nedenlerinin uzaklaştırılması gerekir

ASİT (ASCİTES)

➢ Tanımlama

- Asit periton boşluğunda serbest sıvı birikmesidir.
- Etyoloji
  - Asit vakalarının %80 inden kronik karaciğer hastalığı (İnfeksiyöz hepatitler ve alkolizm) sorumludur (bkz.hepatomegali, sarılık).
  - Siroz, periton karsinomatozu veya tüberküloz peritoniti gibi diğer nedenler vakaların %3-5 inden sorumludur.
  - Karsinomatozis asit vakalarının %10 dan azında bir neden olarak ortaya çıkar.
  - Kalp yetersizliği asit vakalarının %3-5 inden sorumludur, nefritik sendrom asitin seyrek görülen bir nedenidir.
  - Vakaların %10 a varabilen bir bölümünde kriptojenik siroz saptanır.

➢ Sınıflama

- Günümüzde asit, serum-asit albumin gradientine (SAAG) (fark) göre yüksek gradientli ve düşük gradientli asit olmak üzere iki ana gurupta sınıflandırılır. SAAG, serum albumininden asit albumininin çıkarılması ile hesaplanır (Serum albumini – asit albumini)
- **Yüksek gradientli asit** (SAAG $\geq$1) sirotik veya nonsirotik portal hipertansiyon sonucunda oluşur. Belirgin hipoalbuminemi nedeniyle nefrotik sendrom düşük gradientli asit oluşumuna yol açar.
- **Düşük gradientli asit** (SAAG<1) genellikle kalp yetersizliği, periton karsinomatozu, peritonit (Tüberküloz vb.), barsak perforasyonu, bağ dokusu hastalıkları, SLE ve pankreatit gibi hastalıklar sonucunda gelişir.

➢ Laboratuvar bulguları

Kültür: Hasta başında alınacak asit sıvısından alınan örneğin hemokültür vasatına eklenmesi kültürün duyalılığını ve özgüllüğünü artıran bir uygulamadır. Kültürle birlikte asit sıvısında hücre sayımı yapılarak pozitif kültürle uyumu göz önünde bulundurularak değerlendirilir.

Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi (US) hem asit varlığının hem de etyolojinin anlaşılmasında yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Kronik karaciğer hastalığı ve malignite, hepatomegali ve pankreas hastalıklarına ait bulgular US ile tesbit edilebilir.

Asit sıvısı bulguları: Asit sıvısının incelenmesi teşhiste ana prensiptir. Sıvı örneği alınması ve incelenmesi için abdominal parasentez yapılmalıdır.

- **Asit sıvısının görünümü:** Portal hipertansiyonda asit sıvısı berrak görünür. Asit sıvısındaki nötrofil sayısı >1000/ml olduğunda görünüm opaklaşmaya başlar. Sıvıdaki eritrosit sayısı 10.000/ml yi aştığında asit açık pembe bir renk alır. Eritrosit sayısı >20.000/ml nin üzerine çıktığında asit kırmızı renkte görünür. Parasentez sırasında homojen kırmızı renkte sıvı yerine kısa süreli ve az miktarda kan ve pıhtı gelmesi parasentez sırasındaki travmaya bağlı kanamayı düşündürmelidir. Hepatosellüler karsinoma ve daha seyrek olarak da metastatik hastalık varlığında parasentezle kan gelebilir. Tüberkülozda da seyrek olarak hemorajik asit oluşabilir.
- **Şilöz asit:** Şilöz asitte asit sıvısındaki trigliserid yoğunluğu >200mg/dl üzerindedir. Şilöz asit nadir görülür ve genellikle lenfoma veya tüberkülozdan çok karaciğer sirozunun

göstergesidir. Trigliserid >1000mg/dl olduğunda asit sıvısı süt gibi beyaz bir görünüm alır. Kahverengi renkte asit hiperbilüribinemide, safra yolları perforasyonunda (bu durumda asit bilüribini serum bilüribininden yüksektir), pankreatitte ve daha nadir olarak ta malign melanomda görülebilir.

- **Kanlı asit:** Travmatik kanama olasılığı uzaklaştırıldığında kanlı asit alınan vakaların %50 si hepatosellüler karsinoma bağlıdır. Periton tüberkülozu nadir olarak kanlı asit oluşturabilir.
- **Asit sıvısının boyanması:** Gram boyasının duyarlılığı düşüktür. Spontan bakteriyel peritonit vakalarında santrifüje edilmiş asit sıvısı kullanıldığında bile duyarlılığı %10 civarındadır. Tüberküloz için yapılacak aside dirençli basit boyaması da (EZN) düşük duyarlılığa sahiptir. Hafif ateş, haksizlik ve kilo kaybı gibi klinik bulguların varlığı, asit sıvısında lenfosit hakimiyeti gösteren hücre sayısı artışı ve düşük SAAG tüberkülozu düşündürür.
- **Asit sıvısındaki protein miktarı:** Protein miktarına göre asit eksüda (>2,5g/dl) ve transüda (<2,5g/dl) olmak üzere iki ana guruba ayrılır. Bu tür bir ayrım bugüne kadar yeterli derecede ve objektif olarak değerlendirilmemiştir.
- **Asit sıvısındaki hücre sayısı ve cinsi:** Komplike olmayan sirotik asitte asitteki total lökosit sayısı <500/mm^3, nötrofil parçalı sayısı ise <250/mm^3 dür. Diüretik tedavi sonrasında hücre sayısı artış gösterebilir ancak nötrofil parçalı sayısı 250/mm^3 ün altında kalmaya devam eder. Spontan bakteriyel pertonitte total lökosit ve nötrofil parçalı sayısı her zaman olmamakla birlikte genellikle artmıştır. Tüberkülozda ve periton karsinomatozunda total hücre sayısı artar ve lenfosit hakimiyeti görülür. Parasentez sırasındaki travmaya bağlı kanama olduğu düşünüldüğünde asit sıvısındaki her 250 eritrosite karşılık total lökosit sayısından bir nötrofil çıkarılır.
- **Temel laboratuar bulguları:** Komplike olmayan portal hipertansiyonda serum ve asit sıvısındaki glikoz yoğunluğu birbirine çok yakın değerlerdedir (Asit sıvısında yüksek miktarda lökosit, bakteri ve tümör hücresi varlığında tüketim nedeniyle asitteki glikoz yoğunluğu azalır). Asit amilaz seviyesi serum değerinden 3-5 kat yüksek olabilir. Asit amilazında daha fazla artış görülmesi pankreas kaynaklı bir asiti düşündürür. Asit sıvısında nötrofil ve lenfosit artışında bu hücrelerden salınan LDH düzeyi de yükselir. Sekonder peritonitte, tüberkülozda ve pankreatitte asit LDH seviyesi yüksek bulunur.
- **Sitoloji:** Sitolojinin malign asit teşhisindeki etkinliği sınırlıdır. Günümüzde laparoskopik inceleme ve bu sırada yapılacak biyopsi ve kültür sitolojinin yerini almıştır.

➢ Sınırlamalar

- Serum albumini çok düşük olduğunda veya asit ve serum albümin ölçümü farklı zamanlarda alınan örneklerden yapıldığında hatalı sonuç alınabilir.
- Serumda globulin seviyesinin yüksek olması durumunda da yanlış sonuç alınabilir.

PERİTON HASTALIKLARI

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Bu hastalık maliginitenin yol açtığı asitten farklıdır.

➢ Laboratuvar bulguları

Albumin: Sirozda, alkolik hepatitte, masif karaciğer metastazında, fulminan karaciğer yetersizliğinde, portal ven trombozunda, Budd-Chiari sendromunda, kalp yetersizliğinde, hepatosteatozda, gebeliğin akut yağlı karaciğerinde ve miksödemde asit albumin seviyesi hemen her zaman ≥1,1g/dl dir. Serum albumin seviyesi 1,1g/dl nin altında olduğunda veya şoktaki hastalarda asit albumini de 1,1g/dl nin altında bulunabilir. Asitteki yüksek lipid albümin ölçümü ile etkileştiğinden şilöz asitte albümin seviyesi yanlış olarak yüksek bulunabilir. Periton karsinomatozunda, tüberküloz peritonitte, biliyer asitte, nefrotik sendromda, barsak infarktüsünde, barsak obstrüksiyonunda ve serozitte hastaların %90 dan fazlasında albümin seviyesi 1,1g/dl nin altındadır.

Asit sıvısı bulguları: Albumin infüzyonu ve diüretik tedavisine bağlı olarak değişebilmesi yanında olguların %12-19 unda asitin yüksek protein içermesi nedeniyle kanser vakalarında asit sıvısındaki total protein yoğunluğunun 2,5g/dl üzerinde olması ancak %56 lık bir doğruluğa sahiptir. Asit /serum albumin oranının 0,5 in altında olması sirozda %90 ın üzerinde bir doğruluğa sahiptir. Eksüdatif asit teşhisinde asit / serum LDH (>0,6) ve albumin oranının birlikte ölçülmesi %56 lık bir doğruluğa sahip olduğundan sadece total protein ölçümüne göre üstünlüğü yoktur. Albumin gradienti (serum albumini-asit albumini) portal basıncı yansıtır. Vakaların %50 sinde total lökosit sayısı <300/mm^3, nötrofil parçalı oranı da %25 in altındadır.

Temel laboratuar bulguları: Karaciğer fonksiyon testleri anormaldir.

Diğer: Hepatosellüler kanser olan ve olmayan hastalardaki karaciğer sirozu bulguları farklı değildir. Kardiyak asitte serum-asit albumin gradienti 1,1g/dl nin üzerindedir. Malign asit sıvısı genellikle kanlı olup serum-asit albumin gradienti vakaların %93 ünde 1,1g/dl nin altındadır.

ENFEKTE ASİT SIVISI

➢ Laboratuvar bulguları

Kültür: Kan kültürü şişesine alındığında asit sıvısı kültürünün duyarlılığı %85 civarındadır.

Asit sıvısı bulguları:

- Lökosit sayısının 250/mm^3den yüksek bulunmasının duyarlılığı %85, özgüllüğü %93 dür. Nötrofil parçalı oranının %50 nin üzerinde olması bakteriyel peritonitin önemli bir bulgusudur.
- Asit pH sının <7,35 veya arteriyel kan-asit pH farkının 0,10 dan fazla olması bakteriyel peritonit için hemen hemen diagnostik bir bulgudur. Bu bulgunun olmaması bakteriel peritonit olasılığını güçlü bir şekilde uzaklaştırır.
- Asit sıvısı laktat düzeyi 25mg/dl den ve arteriyel serum-asit laktat farkı 20mg/dl den yüksektir. LDH belirgin olarak yüksektir. Fosfat, potasyum ve GGT artmış olabilir. Glikoz ölçümü teşhis için kullanışlı değildir. Asit sıvısında total protein miktarının 1g/dl nin alında olması spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişmesi için risk faktörüdür.
- SBP de Gram boyaması ile bakteri görülür ancak bu barsak intestinal perforasyon sonrasında oluşan bakteriyel peritonitte daha belirgindir. Kültürün duyarlılığı SBP de %50 iken sekonder peritonitte %80 civarındadır. Aside dirençli basil aranması (EZN) duyarlılığı %20-30, tüberküloz kültürünün duyarlılığı %50-70 dir.

SEKONDER PERİTONİT

- SBP le karşılaştırıldığında sekonder peritonitte polimikrobiyal enfeksiyon sözkonusudur. Asit sıvısındaki total protein miktarı 1g/dl nin üzerinde, LDH yüksek ve glikoz 50mg/dl nin altındadır.
- SBP prevalansı %15 olup vakaların yaklaşık %50 sinde E.coli, %25 inde de Klebsiella ve diğer Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler (özellikle streptokoklar) sorumlu patojenlerdir.

DEVAMLI AMBULATUVAR PERİTON DİYALİZİ

Diyalizatın (periton boşluğuna verilen sıvı) **takibi**

- **Enfeksiyon:** Nötrofil parçalı oranının %50 nin üzerine çıkmasıyla birlikte diyalizattaki lökosit sayısının >100/mm^3 ün üzerine yükselmesi veya Gram boyası veya kültürde pozitif sonuç alınması peritoniti düşündürür (Normalde diyalizattaki lökosit sayısı <50/mm^3 dür ve genellikle mononükleer hücrelerden oluşur, kültürde genellikle koagülaz negatif stafilokoklar, stafilokokkus aureus, streptokoklar ürer, birden çok ve hem aerob hem de anaerob organizmaların üremesi barsak perforasyonunu akla getirir). Başarılı bir tedavi sonrasında 2.günde diyalizattaki lökosit sayısı düşer ve 4-5 günde <100/mm^3 altına iner. 4-7 günde mononükleer hücre hakimiyeti başlarkan vakaların %10 unda eozinofil artışı görülür. Hastadan boşalan diyalizatın bulanık olup olmadığı konrol edilir. Diyalizatın bulanık olması genellikle peritonitin göstergesi olmakla birlikte periton diyalizi yeni açılmış olan vakalarda katetere aşırı duyarlılık nedeniyle lökosit sayısının yükselmesi nedeniyle ilk birkaç ayda hafif bulanıklık görülebilir (Bu vakalarda diyalizattaki lökosit sayısı 100-8000/mm^3 e kadar artabilir, nötrofil parçalı sayısı artış gösterebilir ve kültürde üreme olmaz). Kadın hastalarda menstruasyon veya ovülasyon döneminde diyalizatta eritrosit görülebilir.
- **Metabolik değişim:** Diyalizattaki kreatinin ve glikoz ölçümü; 4 saatlik diyaliz sonrasında diyalizat sıvısının tartılması ve başlangıçta verilen sıvının ağırlığından çıkarılması ile ultrafiltrat volümü hesaplanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

- Asit sıvısı amilaz seviyesinin serum amilaz seviyesinden yüksek olması pankreatik hastalık için spesifik olmakla birlikte vakaların %10 unda her iki değer de normal bulunabilir.
- Serum veya asit sıvısındaki methemalbumin düzeyinin >4,5g/dl olması kötü prognoz işaretidir.

MALİGN ASİT

Asit sıvısında kolesterol >45mg/dl ve fibronektin >10mg/dl olmasının malign asit teşhisindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %82 dir.
Sitolojik incelemenin duyarlılığı %70, özgüllüğü %100 dür.
Asit sıvısında CEA düzeyinin >2,5mg/dl olmasının duyarlılığı%45, özgülüğü %100 dür.

FETUS VE YENİDOĞANDA ASİT

➢ Fetus ve yenidoğanda asit oluşumuna yol açan nedenler

- Nonimmün hastalıklar (3000 gebelikte bir görülür)

- Konjestif kalp yetersizliğine yol açan kardiyovasküler anormallikler (yapısal anomaliler, aritmiler vb.)(%40).
- Kromozom bozuklukları (Turner sendromu ve Down sendromu en sık görülenlerdir, trizomi 13,15,16 ve 18) (%10-15).
- Hematolojik hastalıklar (şiddetli anemiler vb.) (%10)
- Herediter hastalıklar (alfa talasemi, hemoglobinopatiler,G6PD eksikliği)
- Edinsel hastalıklar (fötal-maternal kanama, ikizler arası transfüzyon, parvovirüs B19 gibi konjenital infeksiyonlar, methemoglobinemi)
- Göğüs ve karındaki doğumsal anomaliler
- Yapısal bozukluklar (diafragmatik herni, jejunal atrezi, volvulus, intestinal malrotasyon)
- Peritonit (gastrointesinal perforasyon, mekonium peritoniti, sifilis, hepatit veya TORCH [toxoplazmozis, rubella,CMV,herpes simpleks] gibi konjenital enfeksiyonlar
- Lenfatik obstrüksiyon
- Biliyer atrezi
- Konjenital nefrotik sendrom, siroz, kolestaz, hepatik nekroz, gastrointestinal obstrüksiyon)
- Alt genitoüriner trakt obstrüksiyonu (posterior üretral valv, üretral atrezi, üreterosel)
- Herediter iskelet displazisi (büyüyen karaciğer ekstramedüller hemopoeze yol açar)
- Teratom ve nöroblastom gibi fötal tümörler
- Plasentanın vasküler anomalileri
- Genetik metabolik hastalıklar (Hurler sendromu, Gaucher hastalığ, Niemann-Pick hastalığı, G_{M1} gangliosidosis tip-1, I-cell hastalığı, B-glukoronidaz eksikliği)

- İmmün hastalıklar (fötal antijenlere karşı oluşan maternal antikorlar [Rh,C,E,Kell vb.])

AKUT PERİTONİT

(Bkz. şekil 6-3 ve 6-4)

Primer peritonit

Asit sıvısı bulguları: Çocuklarda Asit sıvısının Gram boyası ile boyanması sonrasında direkt incelemede ve asit kültüründe genellikle streptokok saptanır. Erişkinde genellikle E.coli (%40-60), S.pnömonia (%15) veya diğer Gram negatif bakteriler ve enterokoklar sorumludur ve çoğunlukla tek organizma saptanır. Mycobacterium tuberculosis peritonit oluşturabilir. Asit sıvısında lökosit sayısı belirgin olarak artmıştır ($\leq$50.000/mm^3) ve nötrofil parçalı hakimiyeti görülür (%80-90).

Periton lavaji bulguları: Vakaların %99 unda lökosit sayısı >200/mm^3 dür.

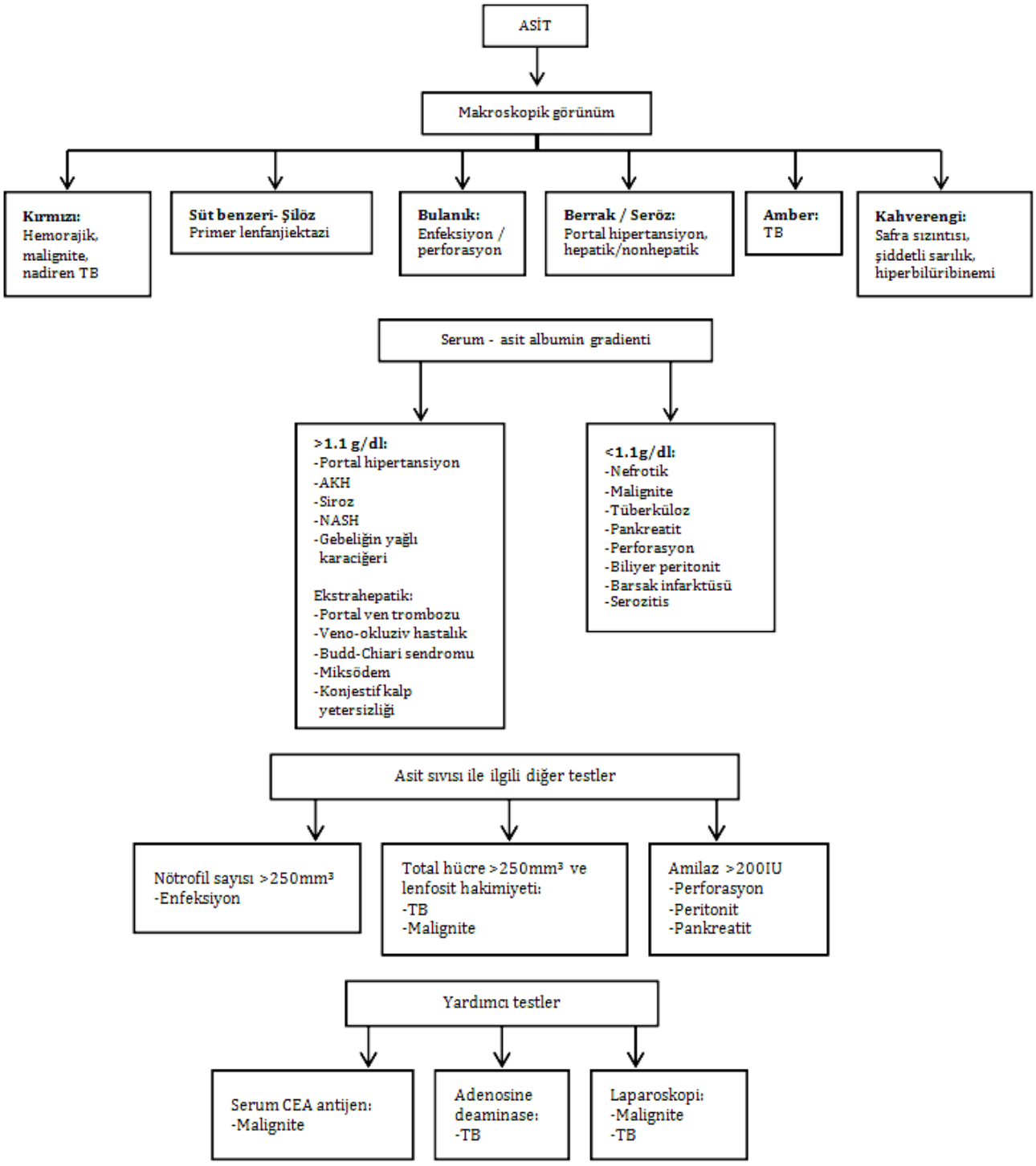
Diğer bulgular: Nefrotik sendrom, siroz ve daha nadir olarak bakteriyemiye bağlı bulgular görülebilir.

Sekonder peritonit

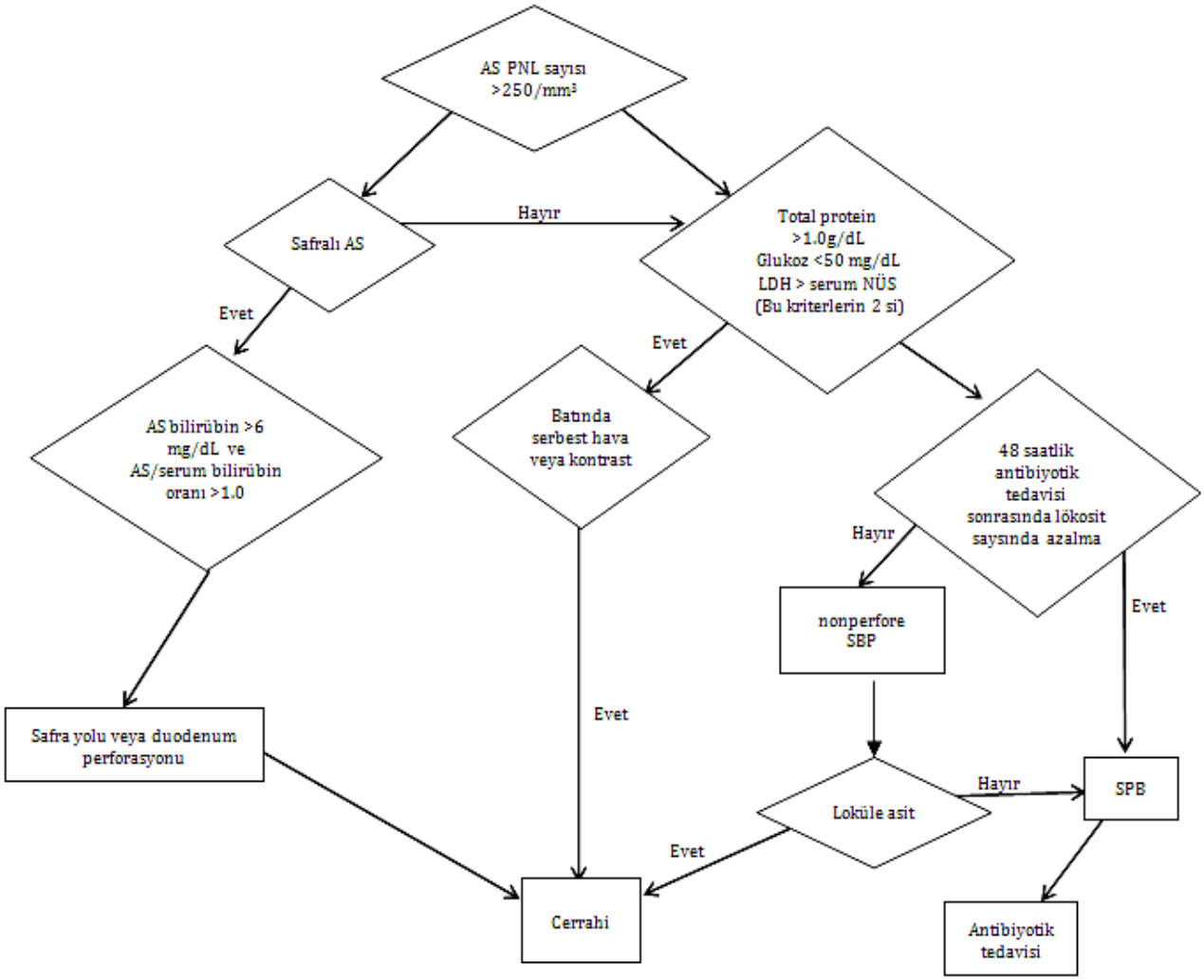
Sürekli ambulatuar periton diyalizinde peritonit sık olarak görülür ve tetkrarlayıcı karakterdedir. Laboratuar bulguları iç organ perforasyonuna bağlıdır (appendisit, perfore ülser).

Diyalizat bulguları: Bulanık asit (lökosit sayısı >300/mm^3); Gram boyası ve kültür negatif olabilir ve ve lökositoz bulunmayabilir. Vakaların %70 inden gram pozitif bakteriler, %20-30 undan Gram negatif basiller ve P.Aeroginoza ve %10-20 sinden de diğer bakteriler

sorumludur. %10-20 vakada diyalizatta bakteri üremeyebilir. Birden fazla bakteri üremesi durumunda iç organ perforasyonu olasılığı akla gelmeli ve hasta bu yönden incelenmelidir.



Şekil 6-2. Asitli hastanın değerlendirilmesinde algoritm: AKH: alkole bağlı karaciğer hastalığı; *CEA*, karsinoembriyonik antikor; *NASH*, nonalkolik steatohepatit; *TB*, tüberküloz; *TNS*, total nötrofil sayısı



Şekil 6-3. Sekonder peritonit ve spontan bakteriyel perititonit ayrımında algoritm . AS, asit sıvısı, PNL, polimorfonükleer lökositler; LDH, laktata dhidrogenaz; NÜS, normalin üst sınırı ; SBP, spontan bakteriyel peritonit

İSHAL

➢ Tanımlama

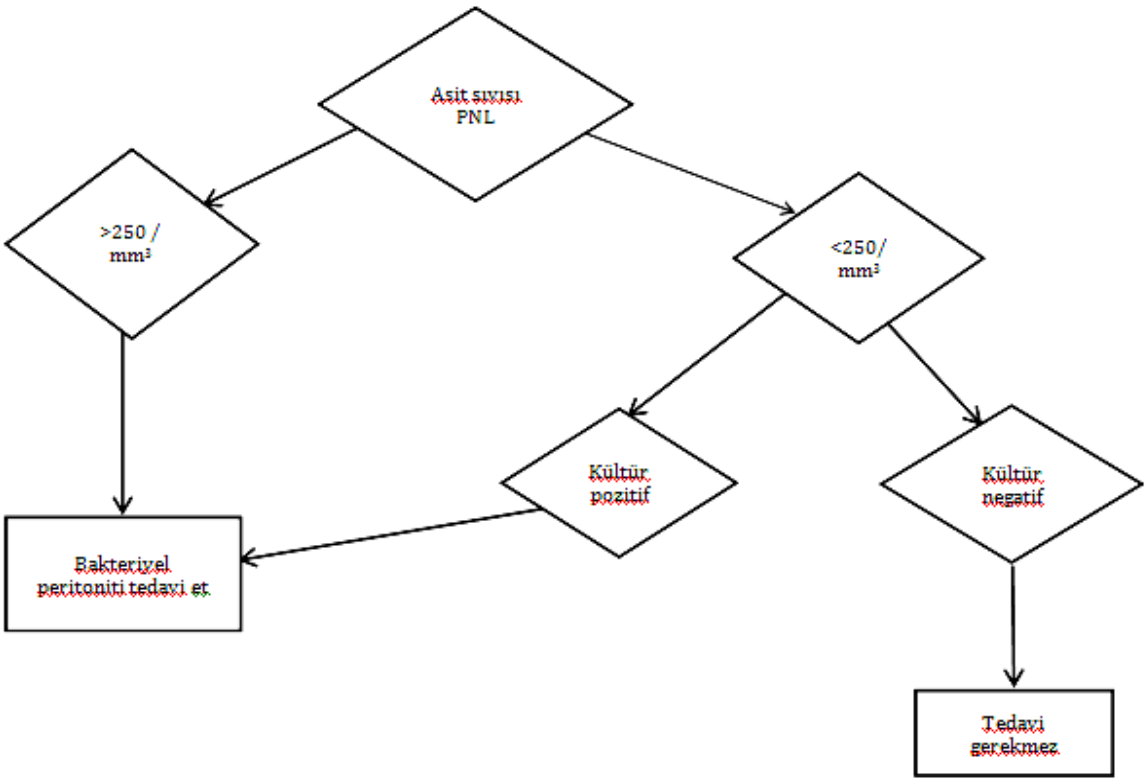
İshal günlük dışkı miktarının 200g/gün üzerine çıkması,dışkılama sayısında artış veya sulu kıvamda dışkılama olarak tanımlanır. Akut veya kronik olabilir. En az 4 haftadan beri varolan ishal kronik ishal olarak adlandırılır.

➢ Etyoloji

İshal, aşağıdaki mekanizmalardan herhangi biri sonucunda ortaya çıkabilir;

1. Osmozis. Normalde barsak lümeninde bulunmayan moleküller (laktoz vb.) kimusun osmolaritesini artırarak barsak lümenine su çekilmesine yol açarlar
2. Sekresyon. Bazı moleküller barsak hücrelerinden su ve sodyum sekresyonuna yol açarlar (kolera vb.)
3. İnflamasyonlar intestinal barierin bütünlüğünü bozarak normal absorpsiyonu engeller, barsak geçirgenliğini artırarak değişik maddelerin lümene kaçışını hızlandırıp barsaktaki osmotik yükü artırır

4. Motilite. Hipermotilite dışkı volümününün artmasına yol açar. Hipomotilite değişik mekanizmalarla ishal oluşturabilecek bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur.
5. Anal sfinkter disfonksiyonu fekal inkontinansa yol açar ve bu durum ishalli hastalarda daha belirgin hale gelebilir.



Şekil 6-4. Spontan bakteriyel peritonitte algoritm. PNL, polymorfnükleer lökosit

➢ Ayırıcı tanı

1. Laksatif alışkanlığı kronik ishal vakalarının yaklaşık olarak %15 inden sorumludur. Özellikle psikiatrik bozukluğu olan hastalardaki kronik ishalde akla gelmelidir.
2. Sorbitol ishal yapabilir. Bir çalışmada sorbitol içeren 4-5 nane şekerinin yenmesiyle insanların yaklaşık olarak %17 sinde ishal oluştuğu görülmüştür.
3. Safra tuzları ve yağ asitleri kalın barsaklarda klor ve su sekresyonuna yol açarlar. Aşırı miktarda safra tuzu aynı zamanda hafif derecede bir yağ malabsorpsiyonuna da neden olur.
4. Diabet, kör ans sendromu, amiloidoz, divertikülit ve sklerodermada oluşabilecek bakteriyel aşırı çoğalma ishale yol açabilir.
5. İrritabl barsak hastalığında klasik olarak ishal ve kabızlık dönemleri birbirini izler, ancak bazı vakalarda ishal ön planda olabilir.
6. Mide rezeksiyonları ve gastroenterostomiler sonrasında (Gastrik cerrahi sendromu) barsak yüzeyi ile temas süresinin kısalması ve kimusun sindirim enzimleri ile yetesiz karışımı nedeniyle ishal oluşabilir.
7. Hipertiroidide dışkılama sıklığı ve miktarı artar ancak dışkı genellikle sulu değildir. Hipertiroidi vakalarının %25 inde ishal bulunur.
8. İnflamatuar barsak hastalığı (IBS)

- Ülseratif kolit kolon ve rektum mukozasında akut inflamasyona yol açan ve nükslerle iden bir hastalıktır. Olguların %95 inde rektum tutulmuştur. Şiddetli hastalık varlığında kanlı ishal, anemi, kilo kaybı ve elektrolit dengesizliği görülür.
- Crohn hastalığı barsaklarda transmural, asimetrik ve segmenter tutulum gösteren ve nükslerle giden bir inflamatuar barsak hastalığıdır. Tipik olarak terminal ileum, kolon ve perianal bölgeyi tutar, hastaların %80 inde sağ alt kadran ağrısı ve kanlı ishal bulunur.

9. Neoplazi
   - Villöz adenom prostoglandin oluşturduğundan kolonda su ve klor sekresyonunu artırır.
   - Karsinoid hücrelerinden salgılanan serotonin barsak motilitesini ve sekresyonu artırır.
   - Medüller tiroid kanserinde tümör tarafından salgılanan kalsitonin barsak motilitesini artırır.
   - Gastrinoma mide asidini ve sekresyonunu artırırarak ishale yol açabilir.
10. Enfeksiyon
   - Bkz sayfa **…..,** gıda kaynaklı enfeksiyon hastalıkları ve ishale yol açan diğer spesifik ajanların anlatıldığı bölümler

➢ Laboratuvar bulguları

Endoskopi: Alt gastrointestinal sistem endoskopisi tanıda yardımcı olabilir. Bir seride vakaların %20 sinde endoskopi ile patolojik teşhis koyulmuştur. HIV ile enfekte olmayan hastalarda kolonoskopi yerine sigmoidoskopi yapışmasının rolü açık değildir. Klinik şüphe olduğunda, makroskopik bir anormallik görülmediğinde bile lenfositik kolit ve kollajenöz kolit için (mikroskopik kolit) normal görünüşlü mukozadan kör biyopsi yapılmalıdır. Bu tür olgularda kör biyopsi yapılması ile vakaların %6-24 ünde tanı koyulabilir. Gluten enteropatisi (sprue), Whipple hastalığı ve barsakların infiltratif hastalıklarının teşhisinde üst gastrointestinal endoskopi yapılarak ince barsak biyopsisi alınır.

Radyoloji: İncebarsak pasaj grafisi daha çok Crohn hastalığının değerlendirilmesi amacıyla tercih edilir. Enteroşilizis daha ayrıntılı bilgi veren bir yöntem olup Crohn hastalığında incebarsak tutulumunun gösterilmesindeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %98 dir.

Dışkı kültürü: Bakteriyel ishallerde kültür için bir kez dışkı örneği verilmesinin duyarlılığı yüksektir. Shigella veya asemptomatik enterik patojenlerin tesbit edilmesi için dışkı kültürünün tekrarlanması gerekebilir. Rutin dışkı kültürü, bakteriyel ishallerin en sık görülen nedeni olan üç bakterinin (Salmonella, Campylobacter ve Shigella) saptanmasında yeterlidir. Klinik veya epidemiyolojik olarak başka patojenlerden şüphelenildiğinde patojene özel kültür istenmelidir (E.coli O157:H7, Vibrio cholerae).

Önerilen dışkı testleri:

- Parazit ve parazit yumurtası aranması
- Dışkıda lökosit aranması
- Osmotik açıklık (osmotik gap): Osmotik gap şu formül kullanılarak hesaplanabilir; 200 - 2x (Dışkı Na + K). Osmotik gap normalde 50 nin altındadır. Osmotik ishalde >50, sekretuar ishalde <50 dir.
- Dışkı Ph ölçümü: Karbonhidrat entolerensında (laktoz, sorbitol vb.) dışkı pH sı düşer (<5,6). Safra tuzlarına bağlı ishalde dışkı pH sı genellikle 6,8 in üzerindedir.
- Dışkıda yağ aranması: Bu test malabsorpsiyona bağlı ishallerde steatorenin araştırılmasında kullanılır. Kalitatif yağ aranmasının duyarlılığı %97-100, özgüllüğü %56-86 dır. Kantitatif yağ aranmasında günde 75-100g yağ tüketen hastada 72 saat süreyle toplanan dışkıdaki yağ miktarı gram olarak ölçülür.

Tavsiye edilen diğer testler:

- **Nütrisyon durumunu gösteren testler.** Kronik diyarenin araştırılmasında tam kan sayımı, albumin ve potasyum düzeyi ölçümü rutin olarak yapılır [hipokaleminin pankreatik kolerada (VIPoma) duyarlılığı %100 dür.
- **Hormonal çalışmalar.** TSH, açlık gastrin, kalsitonin, 24 saatlik idrarda 5-Hyrdoxy Indole Acetic Acid (5-HIAA) ölçümü tavsiye edilir.
- **D-Xylose testi.** Bu test malabsorpsiyon sendromlarının (sprue, Crohn hastalığı, amiloidoz vb.) tanısında kullanılır. 25 g D-Xylose içirildikten 1 saat sonra kan örneği alınır ve 5 saat süreyle idrar toplanır. Kanda ve idrardaki D-Xylose miktarının azalması incebarsaklardaki malabsorpsiyonu gösterir (24 saatlik idrardaki D-Xylose miktarı normalde 5g ın üzerinde olmalıdır). Kreatin klirensinin 30ml/dk dan az olması, portal hipertansiyon, asit, mide boşalımında gecikme, aşırı fiber tüketimi, glikoz yüklemesi, aspirin ve gliplizid kullanımında testin duyarlılığı azalır.
- **Bentiromide testi:** Bu test pankreasın ekzokrin yetersizliğinin araştırılması için kullanılır. N-Benzoyl-l-tyrosyl paraaminobenzoic acid (NBT PABA) ağız yoluyla verilir. Bu molekül pankreas tarafından salgılanan kimotripsin aracılığı ile parçalanır ve açığa çıkan PABA barsaklardan emilerek idrarda atılır. 6 saat süreyle toplanan idrardaki PABA miktarı ölçülür. PABA testi her zaman doğru sonuç vermediğinden testin tek başına kullanılması tavsiye edilmez.
- **Serumdaki immun belirteçler (markerler):** Inflamatuar barsak hastalılığının teşhisinde, sınıflamasında ve tedavisinde yardımcı olan ve ELISA ile ölçülen çok sayıda immun belirteç (marker) mevcuttur (bkz. Çölyak hastalığı)
  - Erişkin yaştaki ülseratif kolit olgularının %60-80 ünde, çocukluk dönemindeki ülseratif kolit olgularının %83 ünde ve Crohn olgularının %10 unda serumda P-ANCA [deoxyribonuclease (DNAse) duyarlı perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor] pozitif bulunur.
  - Crohn hastalarını %70 inde serumda ASCA (anti-Saccaromyces cerevisiae antibady) bulunur.
  - Crohn hastalarının %30-40ında pankreatik antikor pozitif bulunabilir.
  - OMPc (Outer membrane porin from E.coli) antikoru: Crohn hastalarını %55 inde serumda Ompc e karşı oluşmuş IgA tipinde antikorlar bulunur.

AKUT İSHAL

OZMOTİK İSHAL

➢ Tanımlama

3 haftadan daha kısa süren ishal olarak tanımlanır (üst sınır 6-8 haftadır). Barsakta osmotik olarak aktif çözünür maddelerin artması sonucunda oluştuğundan oral beslenmenin kesilmesiyle genellikle ishal durur.

Osmotik ishale yol açabilecek nedenler

- Eksojen nedenler
  - Laksatifler [Mağnezyum sülfat, mağnezyum sütü, sodyum sülfat (Glauber tuzu), sodyum fosfat, polietilen glikol]
  - İlaçlar [Laktuloz, kolşisin, kolestramin, neomisin, PAS (Para-aminosalisilik asit) vb]
  - Gıdalarla alınan maddeler [mannitol, sorbitol (diyet şekerleri, sakız, soda)]

- Endojen nedenler
  - Konjenital malabsorpsiyon
  - Spesifik (Laktaz yetersizliği, fruktoz malabsorpsiyonu)
  - Genel (Abetalipoproteinemi ve hipobetalipoproteinemi, konjenital lenfanjiektazi, kistik fibrozis)
- Edinsel malabsorpsiyon
  - Spesifik (pankreas hastalıkları, çölyak hastalığı, parazitoz, rotavirüs enteriti, metabolik hastalıklar [tirotoksikoz, adrenal yetersizliği], jejunoileal bypass, bakteriyel aşırı çoğalma, kısa barsak sendromu, inflamatuar barsak hastalıkları vb.)

SEKRETUAR İSHAL (ANORMAL ELEKTROLİT TRANSPORTU)

➢ Tanımlama

Artmış su ve elektrolit sekresyonunun yol açtığı ishallerdir. Normal su ve elektrolit absorpsiyonu da baskılanmış olabilir.

Sekretuar ishale yol açabilecek nedenler

- Eksojen nedenler
  - İlaçlar
  - Laksatifler (Aloe, antraquinonlar, bisacodyl, castor yağı, dioctyl sodium sulfosuccinate, phenolphataleyn, senna)
  - Diüretikler [furosemid, thiazide), astma tedavisinde kullanılan ilaçlar (theophylline), tiroid ilaçları]
  - Kolinerjik ilaçlar (kolinesteraz inhibitörleri, quinidine, clozapine, ACE inhibitörleri)
  - Toksinler (Arsenik, mantarlar, organofosfatlar, alkol)
- Viral veya bakteriyel toksinler (S.aureus, E. Coli, V.cholerae, Bacillus cereus, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridium botilinum ve Clostridium perfiringens). Clostridium difficili hastanede 3 günden daha uzun süre yatan hastalarda oluşan ishalin en sık görülen nedenidir.
- Endojen nedenler
  - Hormonlar (Serotonin, kalsitonin, VIP)
  - Gastrik hipersekresyon (Zolliger Ellison sendromu, sistemik mastositozis, kısa barsak sendromu vb.)
  - Safra tuzları (Terminal ileum hastalıkları veya rezeksiyonu)
  - Yağ asitleri (İncebarsak mukoza hastalıkları, pankreas yetersizliği)
  - Konjenital (Konjenital chloridorrhea, konjenital sodyum ishali)

➢ Laboratuvar bulguları

Dışkı bulguları: Dışkı sulu kıvamda ve fazla miktardadır (>1L/gün). Kan ve müküs içermez, dışkı ozmolaritesi plazma osmolaritesine yakındır ve anyon açığı bulunmaz.

EKSÜDATİF İSHAL (INFLAMATUAR SEBEPLER)

Eksüdatif ishaller infeksiyon, iskemi, vaskülit, abse ve/veya idyopatik nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

Laboratuvar bulguları: Dışkı kan ve müküs içerir

MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

- İnce barsak motilitesinde azalma (Hipotiroidi, diabetes mellitus, amiloidoz, skleroderma vb.)
- İncebarsak motilitesinde artma (Hipertiroidi, karsinoid sendrom vb.)
- Kolon motilitesinde artma (İrritabl barsak sendromu vb.)

BESİNLERLE BULAŞAN ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

➢ Tanımlama

Gıda tüketimine bağlı olarak ortaya çıkan herhangi bir hastalık besin kaynaklı hastalık olarak tanımlanır (Foodborne diseases, gıda zehirlenmesi). Hastalık genellikle gastrointestinal sisteme ait bulgularla kendini göstermekle birlikte bazı vakalarda gastrointestinal bulgular belirgin olmayabilir (enterik ateş, botulizm vb. gibi). Enfeksiyöz patojenler ve toksinleri, nonenfeksiyöz ve kimyasal maddeler gibi değişik ajanlar besinlere bağlı hastalık oluşturabilir. Birçok vakada sebep bir viral ajan olmakla birlikte spesifik bir testin olmaması ve hastalığın genellikle kısa süre içinde kendikendine düzelmesi nedeniyle spesifik bir tanı koyulamaz. Spesifik bir bakteri daha çok kesin tanı koyulan vakalarda tesbit edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gastroenterit oluşturan bakteriyel patojenler arasında en sık saptananlar salmonella, camphylobacter ve shigella dır. Besinlerle bulaşan hastalıklar bir kişide ortaya çıkabileceği gibi küçük bir gurupta veya enfeksiyon kaynağıyla temas etmiş olan daha geniş bir toplulukta bir salgın şeklinde görülebilir. Neyazıkki besinlerle bulaşabilen patojenler toplumlara karşı bioterörist aktivitelerde de kullanılabilmektedir.

➢ Kimden şüphelenilmelidir?

Gıda zehirlenmesi olan kişilerde bulantı, kusma,karın ağrısı, ishal ve iştahsızlık gibi semptomlar görülür. Bazı gıda zehirlenmelerinde gastrointestinal semptomlar belirgin değilken sistemik veya lokal semptomlar ön plandadır.

İshalle giden hastalık inflamatuar veya noninflamatuar karakterde olabilir. Noninflamatuar karakterdeki ishal genellikle incebarsaklarda sekresyonun artmasına veya absorpsiyonun azalmasına bağlı olarak oluşur. Hastalık genellikle birdenbire ortaya çıkar ve kısa sürede iyileşir. Sistemik bulgular genellikle yoktur veya çok hafiftir. İshale bağlı dehidratasyon çocuklarda ve yaşlılarda sorun yaratabilir.

İnflamatuar karakterdeki ishal patojen ajanın oluşturduğu mukoza invazyonuna veya sitotoksin hasarına bağlı olarak gelişir. En sık etkilenen bölge kalın barsaklardır. Mukozal invazyon tipik olarak kanlı ve sulu kıvamda dışkılamaya neden olur ve dışkıda bol miktarda lökosit bulunur. Sistemik bulgular atipik olup ateş, karın ağrısı ve hassasiyeti, bulantı, kusma, baş ağrısı ve halsizlik görülebilir.

Gıda zehirlenmesi olan bir hasta değerlendirilirken aşağıdaki konular araştırılmalıdır:

- Şüpheli besinin tüketilmesi ile belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre
- Etkilenen kişide ortaya çıkan klinik bulguların süresi
- Hastalığın en belirgin semptomları ve bulguları
- Benzer bulgularla başvuran başka hastaların var olup olmadığı
- Alışık olunmayan veya toplu üretimle üretilmiş gıdaların, çiğ vee yeterince pişmemiş veya pastörize edilmemiş besinlerin tüketimi
- Evcil hayvan, çiftlik hayvanı veya yabani hayvanlarla temas
- Besinlerle bulaşan enfeksiyon hastalıklarının epidemik olduğu bölgelere seyahat

- Yaşlı veya çocuk bakım evlerinde yaşama

gibi bulaşmayı kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı sorgulanmalıdır.

Aşağıdaki liste besinlerle bulaşan enfeksiyonlara yol açan ajanlar arasında en sık görülenleri özetlemektedir. Teşhis ve tedavi stratejileri belirlenirken klinik bulgulara ilave olarak epidemiyolojik risk göz önünde bulundurulmalıdır.

- Kusmanın belirgin olduğu bir gastroenterit varlığında;
  - Enterik virüsler (bebek ve çocuklarda rotavirüs, erişkin ve yaşlılarda norovirüs)
  - Bakteri toksinleri (S.aureus, B.cereus)
  - Ağır metal zehirlenmesi düşünülmelidir.
- Noninflamatuar ishal (lökosit ve eritrosit içermeyen sulu dışkı) varlığında
  - Enterotoksikojenik E.coli
  - V.cholerae
  - Enterik virüsler (astrovirüs, norovirüs veya calici virüs, adenovirüs ve rotavirüs gibi diğer virüsler)
  - Cryptosporidium
  - Cyclospora cayataenensis
  - Giardia lamblia akla gelmelidir.
- İnflamatuar ishali olan vakalarda (kanlı, müküslü veya iltihaplı dışkılama, dışkıda lökosit, ateş ve sistemik semptom ve bulguların varlığı)
  - Shigella
  - Campylobacter
  - Salmonenella
  - Enteroinvaziv veye enterohemorajik E.coli (serotip O157:h7)
  - Vibrio parahemolyticus
  - Y.enterocolitica
  - Entemeoba histolytica düşünülmelidir
- İki hafta veya daha uzun süren ishal varlığında
  - Cryptosporidium
  - C.cayataenensis
  - E.histolytica
  - G.lamblia akla gelmelidir.
- Nörolojik semptomlar (parestezi, solunum güçlüğü, kafa çiftlerinde paralizi vb.) ön planda olduğunda
  C.botulinum toksini
  Guillain-Barree sendromu (Campylobacter jejuni gastroenteriti sonrasında)
  İntoksikasyon / zehirlenme (uskumru balığı, ciguatera balığı, Tetraodon balığı, midye zehirlenmesi)
  Mantar zehirlenmesi
  Organofosfat / insektisit zehirlenmesi
  Thalyum zehirlenmesi düşünülmelidir.
- Minimal gastrointestinal semptomlarla birlikte belirgin sistemik semptomların ve bulguların varlığında
  - Brucella
  - E.histolytica karaciğer apsesi
  - Hepatit A ve hepatit E
  - Listeria monocytogenes

- Salmonella Typhi veya Paratyphi
- Toxoplazma gondii
- Vibrio vulnificus

TABLO 6-3. İnfeksiyöz gıda zehirlenmeleri

Organizma	Teşhis /Tanımlama	Sıklık (%)
Bakteriyel[a]		88.6
Bacillus cereus gastroenteriti	Şüpheli gıdada B.cereus izolasyonu ($\geq 10^5$ *B. cereus/g* Kontrollerde görülmezken enfeksiyonun görüldüğü diğer hastalarda aynı serotipte *B. cereus* izolasyonu Özel testlerle enterotoksinin gösterilmesi (immunogel diffüzyon yöntemi vb.)	0.03
Botulizm	Hastanın dışkısında *Clostridium botulinum* izole edilmesi Mouse testiyle dışkı, serum ve gıdada toxin varlığının gösterilmesi	0.4
Bruselloz	Kanda *Brucella* izolasyonu	0.1
Campylobacteriosis	Başlangıçta ve 3-6 hafta sonra yapılan ölçümde kan aglütinasyon titresinde 4 katı veya daha fazla artış Hastanın dışkısında benzer suştaki organizmanın izolasyonu Şüpheli gıdada organizmanın izolasyonu	
Kolera	Kusulan materyalde veya dışkıda organizmanın izolasyonu Şüpheli gıdada organizmanın izolasyonu Özel biyolojik testlerle organizmanın enterotoksikojenik olduğunun gösterilmesi	
Clostridium perfringens enteriti	Kontrollerde görülmezken şüpheli gıda ve hastalardan aynı serotipte *C. perfringens* in izolasyonu Şüpheli gıdada organizmanın izolasyonu ($\geq 10^5$ organisma) Hastalığın ortaya çıkmasından sonraki birkaç günde dışkıdaki spor sayısının 10^6/g olması Dışkıda toksinin gösterilmesi (fluresan antikor testi)	18.5

Organizma	Teşhis / Tanımlama	Sıklık (%)
Viral[b]		
Hepatitis A ve E	Bkz. Tablo 6.11	
Norwalk ve parvo benzeri	Akut dönemde ve iyileşme döneminde kan antikor titresinde 4 katı veya daha fazla miktarda artış	
Rotavirus	Immunelektron mikroskopu	
Kimyasal (scombroid)	Dip nota bakınız.	
Amip (*Entamoeba histolytica, Blastocystis hominis vb.*)	Dışkıda ve biyopside trofozoit ve kistlerin gösterilmesi Asipratta serolojik testler	5.1
Parazitik[c]		0.8
Cryptosporidiosis	Dışkıda ve şüpheli gıdada organizmanın gösterilmesi Dışkıda antijen saptanması	
Giardiasis	Dışkıda, duodenum sıvısında ve incebarsaklarda organizmanın gösterilmesi	
Balantidium coli I nfestasyonu	Dışkıda ve doku biyopsisinde organizmanın gösterilmesi	

	Tablo 3 (devamı)	
Helmint Cestodiasis (*Diphyllobothrium latum, Taenia sainata, Taenia solium* vb.) Trichinosis Termatodiasis (e.g., *caused by Clonorchis sinensis, Fasciola hepatic, Paragonimus westermani*)	Dışkıda yumurta ve proglotid lerin görülmesi Kas biyopsisinde kistin görülmesi Şüpheli gıdada larvaların gösterilmesi Sadece ilk 1-2 haftada dışkıda erişkin ve larvaların görülmesi Dışkıda antijen saptanması Dışkıda yumurta görülmesi	
Fungal Mantar zehirlenmesi	İdrarda ve tüketilen mantarda toksin varlığının gösterilmesi	

[b]Şüpheli gıdadan ve hastanın ve/veya gıdayı satan kişinin dışkısından yapılacak kültürle doğrula
[b]Semptomlara yol açabilecek diğer nedenlere yönelik testlerin negatif çıkması ile şüphelenilir (Entamoeba histolytica, shigella, salmonella vb. saptanamaması). Rotavirüs vakalarının %20 sinde dışkıda lökosit bulunurken Norwalk, Norwalk benzeri virüs ve adenovirus enfeksiyonlarında dışkıda lökosit bulunmaz.
Antijen araştırılması: Rotavirüs için geliştirilmiş monoklonal antikor testleri (enzyme immunessey, latex agglutination, enzyme linked immunosorbent test vb.) pahalı olmayan, çabuk sonuç veren ve az miktarda ve dondurularak saklanmış dışkı örnekleriyle çalışılabilen testlerdir. Virüsün dışkıyla atılım süresi kısa olduğundan dışkıda viral antijen aranması yanlış negatif sonuç verebilir. Duyarlılığı %70-100, özgüllüğü %50-100 olarak bildirilmiştir. Yeni doğanlarda ve anne sütüyle beslenen bebeklerde yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Testin erişkinlerde ve rotavirusun sık görülmediği sezonda kullanımı uygun değildir. Adenovirüs araştırılmasına yönelik kitler de mevcuttur. Diğer virüslere yönelik hızlı sonuç veren testler geliştirilme aşamasındadır.
Virüslere yönelik antikorların araştırılmasına yönelik testlerle (özellikle iyi pişmemiş midye tüketimi ile bulaşan Norwalk virüsü vb.) birinci haftada (akut faz) IgM, , ikinci haftada da (kovalesens dönemi) spesifik IgG antikorlar (e4 kat artış göstermesi gerekir) saptanabilir. Hastalık iyileştikten sonra da antikorlar uzun süre serumda kalır. Test esas olarak salgınların anlaşılmasında kullanılır.
Norwalk virüsüne yönelik dışkıda antijen ve kanda antikor arayan testler günümüzde sadece araştırma merkezlerinde yapılabilmektedir .
Dışkının elektron mikroskopunda incelenmesiyle tüm enterik virus türlerinin (rotavirüsler, adenovirüsler, astrovirüsler, calicivirüsler, Norwalk virüsü vb.) karakteristik morfolojilerine göre ayrımı yapılabilir (duyarlılık $\leq$%90). Virüsün saptanabilmesi için dışkıdaki virus yoğunluğunun 1milyon virus/ml den fazla olması gerekir ve dışkıda bu miktarda virus atılımı genellikle viral ishalin ilk 48 saatlik akut döneminde ortaya çıkar. İmmunelektron mikroskobunun duyarlılığı 10-100 kat daha üksektir ancak bu teknik ancak az sayıda laboratuvarda uygulanabilmektedir.
Kültür: Rotavirus, adenovirus ve astrovirüs kültürleri ancak araştırma merkezlerinde yapılabilir ve rutin kullanım için uygun değildir. Diğer virüslerin kültürleri yapılamaz.
Elektroferotipleme (Electropherotyping): Hastalığın ilk günlerinde dışkıdaki rotavirus RNA sının jel elektroforezi kullanılarak gösterilmesi %100 özgüllüğe ve %90 ın üzerinde duyarlılığa sahiptir. Bu yöntem ABD de esas olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır.
Rotavirüs teşhisinde nokta hibridizasyon yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü antijen saptayan testlere göre daha yüksektir ancak test sadece araştırma laboratuvarlarında uygulanabilmektedir.
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği gelişme aşamasındadır.
Bölüm 13 deki uygun konuya bakınız.
Kaynak: Steele JCH Jr, ed. Food borne diseases. Clin Lab Med. 1999;19:469-703

➢ Teşhis ve hastalık bildirimi

- Farklı etyolojilerin söz konusu olabilmesi ve teşhiste spesifik testlere gereksinim duyulabilmesi nedeniyle bir infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı ile konsültasyon yapılması teşhis süresinin kısalmasını sağlayabilir. Eğer hasta bir salgın kapsamında başvurmuşsa hastalık kontrol ve halk sağlığı merkezlerine bildirim yapılması gerekebilir.
- Mikrobiyal patojenlerin teşhisine yönelik testler bu kitabın başka bölümlerinde anlatılmıştır. İmmun yetersizliği olan hastalarda, ciddi ve uzamış hastalığı olanlarda,

sistemik hastalık varlığında, nörolojik semptomları olan hastalarda ve inflamatuar ishal bulgularının varlığında spesifik testlerin yapılması tavsiye edilir. Spesifik bakteriyel patojenlerin kültürü için farklı ve özel vasatların kullanılması gerekir. Kullanılan yöntemler laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Campylobacter, salmonella ve shigella tipik olarak izole edilen bakterlerdir. E.coli O157:H7, vibrio ve aeromonas suşlarının izolasyonu için özel kültürlerin yapılması gerekebilir. Enterik ateşi ve sistemik hastalığı olan hastalarda kan kültürü alınması önerilir.

➢ Sonuç

- Hasta klinik olarak değerlendirilirken gıda zehirlenmesi olasılığı da akla gelmelidir
- Her zaman olmamakla birlikte gıda zehirlenmesinde genellikle gastrointesinal semptomlar ön plandadır. Hastalar belirgin sistemik veya nörolojik bulgular veya farklı semptomlarla başvurabilirler.
- Muhtemel patojen tanısı için gerekli olan test seçilmelidir. Spesifik teşhisler gerektiğinde uygun örnek verilmesi ve uygun kültür seçiminin yapılması önemlidir.
- Ayrıntılı bir klinik hikayenin alınması hastalık kaynağının tesbiti ve daha büyük bir salgın olasılığının anlaşılmasında ip uçları verebilir.
- Şüpheli vakalar uygun şekilde hastalık kontrol merkezine bildirilmelidir, hasta toplumdaki daha geniş bir salgının parçası olabilir.
- Hastalığın bulaşmasını önleyici yöntemler hakkında hastalar eğitilmelidir.

KRONİK İSHAL

➢ Tanımlama

4 haftadan uzun süren ishaller kronik ishal olarak adlandırılır.

➢ Kronik ishal nedenleri

- İnfeksiyonlar (giardiasis, amebiasis, Cryptosporidium, Isospora, strogyloides, C.difficili) (bkz. besinlerle bulaşan enfeksiyon hastalıkları)
- Inflamatuar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit,kollejenöz kolit)
- Karbonhidrat malabsorpsiyonu (laktaz veya sukroz eksikliği)
- Gıdalar (alkol, kafein, sorbitol ve fruktoz gibi suni tatlandırıcılar)
- İlaçlar (antibiyotikler, antihipertansifler, antiartimikler, antineoplazikler, kolşisin, kolestramin, bkz. akut ishal)
- Laksatif alışkanlığı, bilinçli olarak laksatif kullanma (factitious diarhea)
- Endokrin (Diabetes mellitus, adrenal yetersizliği,hipertiroidi,hipotiroidi)
- Nöroendokrin tümörler (Gastrinoma, VIPoma, villöz adenom, medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma, ganglionöroma, karsinoid tümör, mastositozis, somatostatinoma, ektopik hormon üreten pankreas ve akciğer tümörleri)
- Radyasyon ve iskemiye bağlı hasarlanma
- İnfiltratif hastalıklar (skleroderma, amiloidoz,lenfoma)
- Kolon tümörü
- Geçirilmiş cerrahi girişimler (Gastrektomi, vagotomi, barsak rezeksiyonu)
- İmmun sistem hastalıkları (Sistemik mastositozis, eozinofilik gastroenterit)
- Maldijesyon (Safra yolu tıkanmaları, pankreas ekzokrin yetersizliği)
- Çölyak hastalığı (Gluten enteropatisi)

- Whipple hastalığı
- Abetalipoproteinemi
- Dermatitis herpetiformis
- İntestinal lenfanjiektazi
- Allerji
- İdyopatik

DİĞER GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

KOLON DİVERTİKÜLOZU

➢ Laboratuvar bulguları

Temel laboratuvar: Hipokromik mikrositer anemi, lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, yüksek CRP düzeyi ve pozitif kan kültürü.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT (İNFANTLARDA)

➢ Tanımlama

Sebebi bilinmeyen akut intestinal nekroz sendromudur.Genellikle prematür ve kan değişimi (Exchange transfusion) yapılan bebeklerde görülür.

➢ Laboratuvar bulguları

Olügüri, nötropeni ve anemi bulnabilir. Israrcı metabolik asidoz, şiddetli hiponatremi ve DIC (Dissemine Intravascular Coagulation) sık görülen bir triadır. Kanlı dışkı karakteristik bir organizma göstermez, tekrarlanan kan, idrar ve dışkı kültürlerinde sıklıkla bir organizma saptanır.

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI

➢ Tanımlama

Inflamatuar barsak hastalıkları genetik olarak duyarlı kişilerde barsaklarda hasarlanma oluşturan mukozal immün reaksiyonun yol açtığı kronik, tekrarlayıcı bir hastalık gurubunu belirtir. Barsak florasına karşı azalmış immun tolerans ve aberan immun yanıt barsaklarda kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur.

CROHN HASTALIĞI (REGİONAL ENTERİT)

➢ Tanımlama

Esas olarak gastrointestinal sistemi tutan sistemik bir inflamatuar hastalıktır. Crohn hastalığı tanısını veya ülseratif kolitten ayırımını sağlayacak patognomotik bir bulgu yoktur.

➢ Laboratuvar bulguları

Histoloji: Crohn hastalarının %60 dan fazlasında endoskopik biyopside granülom görülebilirken bu oran ülseratif kolitte %6 dır.

Seroloji: P-ANCA (Atypical perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic antibody) ülseratif kolitli hastaların %70 inde pozitifken Crohn hastalığında bu oran %15 in altındadır. Crohn hastalarının yaklaşık olarak %60 ında ASCA (Anti S.cerevisiae antibody) (ekmek veya bira mayasında bulunan bir mantar türü) pozitif bulunurken, ülseratif kolitli hastaların %10 unda ASCA pozitifliği saptanır.

Hematoloji: Lökositoz, sedimantasyon yüksekliği, CRP ve diğer akut faz reaktanları hastalık aktivitesine paralel olarak artış gösterir. Hafif lökositoz artmış hastalık aktivitesini gösterirken belirgin lökositoz bir komplikasyonu (abse oluşumunu, perforasyon vb.) akla getirmelidir. Eritrosit sedimantasyon hızı kolon tutulumu olan vakalarda ileum tutulumu olanlara göre daha fazla yükselmeye eğilimlidir. Anemi demir, B12 ve folik asit eksikliğine bağlı olabileceği gibi kronik hastalık anemisi de olabilir.

Temel laboratuar bulguları: Serum albumini düşük, gamma globulin yüksektir. Hiperkloremik metabolik asidoz, dehidratasyon, hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi bulunabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde perikolanjite bağlı değişiklikler görülebilir (özellikle alkalen fosfataz yükselebilir). Malabsorpsiyon, perforasyon, fistül ve/veya apse oluşumu, artrit, sklerozan kolanjit, irit ve üveit gibi komplikasyonlara bağlı laboratuar değişiklikleri görülebilir.

ÜLSERATİF KOLİT (KRONİK NONSPESİFİK)

➢ Tanımlama

Ülseratif kolit tanısını veya Crohn hastalığından ayırımını sağlayacak patognomotik bir bulgu yoktur.

➢ Laboratuvar bulguları

Seroloji: Ülseratif kolitli hastaların %70 inde P-ANCA (Atypical perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic antibody) pozitif bulunur. Bu pozitiflik Crohn hastalığında oldukça nadirdir (<%15). Dışkıda enterik patojen ve parazit saptanmaz.

Hematoloji: İshal ve ateşle birlikte anemi (Hb<7g/dl), nötrofil sayısında ve eritrosit sedimantasyon hızında artış (>30mm/s) şiddetli hastalığı düşündürür.

Temel laboratuvar bulguları: Serum alkalen fosfataz düzeyi sıklıkla hafifçe artmıştır. Diğer karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Dışkıda eritrosit ve lökosit bulunur.

➢ Diğer bulgular

- Kanama, kanser gelişimi, elektrolit bozukluğu, toksik megakolon ve perforasyon gibi komplikasyonlara bağlı laboratuar bulguları ortaya çıkabilir.
- Duyarlılıkları düşük olduğundan serolojik testler inflamatuar barsak hastalığı tanısının koyulmasında kullanılan diğer yöntemlere belirgin bir katkı sağlamaz ancak ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısında yardımcı olabilirler. Bu testler hastalık aktivitesi ile ilgili olmayıp tekrarlanan ölçümlerin yapılması gereksizdir.

MALABSORPSİYON

➢ Tanımlama

Malabsorpsiyon besinlerin ince barsaklardan emilim bozukluğudur.

➢ Malabsorpsiyona yol açan nedenler

- Besinlerin safra tuzları ve lipazla yeterince karışamaması (piloroplasti, subtotal veya subtotal gastrektomi, gastrojejunostomi)
- Lipaz eksikliğine bağlı yetersiz lipoliz (pankreas kistik fibrozisi, kronik pankreatit, pankreas veya Vater ampullası kanseri, pankreas fistülü, vagotomi)
- Safra tuzu yetersizliği nedeniyle yağların yetersiz emülsifikasyonu (Tıkanma sarılığı, ileri evre karaciğer hastalığı, ince barsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma, terminal ileum hastalıkları)
- İnce barsakların primer absorpsiyon bozuklukları
- İnce barsaklarda yaygın mukoza hasarı nedeniyle absprpsiyon yüzeyinin azalması (regional enterit, tümörler, amiloidoz, skleroderma,radyasyon)
- Mukoza hücrelerinin biyokimyasal disfonksiyonu (çölyak hastalığı, şiddetli açlık, neomisin sülfat, kolşisin ve PAS gibi ilaçların kullanımı)
- Mezenterik lenfatiklerin tıkanması (lenfoma, karsinoma, intestinal tüberküloz)
- Normal absorptif yüzeyin kısalması (cerrahi rezeksiyon, fistül ve şantlar)
- Diğer malabsorpsiyon nedenleri (kör lup sendromu, ince barsak divertikülleri, Zollinger-Ellison sendromu, agammaglobulinemi, endokrin ve metabolik hastalıklar)
- İnfeksiyonlar (akut enterit, tropikal sprue, Whipple hastalığı [etkeni trropheryma whippelii dir], common variable immundeficiency sendromu olan hastaların %50-55 inde Giardia lamblia gibi spesifik patojenlere bağlı kronik ishal ve malabsorpsiyon bulunur)

➢ Laboratuvar bulguları

Temel laboratuar bulguları: Serum kolesterol seviyesi düşebilir. Serum karoten, albumin ve demiri azalmış, dışkı miktarı (>300g/24s) ve dışkıda yağ artmıştır (>7g/24s).

Hematolojik testler: K vitamini malabsorpsiyonu nedeniyle protrombin zamanı uzayabilir. Sedimantasyon hızı artmış olabilir. Anemi, absorpsiyonu azalmış olan demir, folik asit ve B12 eksikliğine bağlı olabilir.

Diğer: D-xylose testinin normal olması, serum tripsinojeninde azalma ve görüntüleme yöntemlerinde pankreasta kalsifikasyon görülmesi kronik pankreatiti düşündürür. Kalsifikasyon olmadığında (%70-80) sekretin-kolesistokinin stimülasyon testi veya bentiromid testi kronik pankreatit tanısında yardımcı olabilir.

➢ Tavsiye edilen testler

Yağ malabsorpsiyonu bulguları (steatore): 80g-100g/gün yağ tüketen bir kişide 2 ve daha fazla dışkı örneğinde dışkının kalitatif olarak incelenmesi steatoreyi gösterebilir.

Serum tripsinojen: Steatoresi olan şiddetli kronik pankreatitli hastaların %75-85 inde ve hafif-orta şiddette pankreatitli hastaların %15-20 sinde serum tripsinojen düzeyi 10ng/ml nin altındadır. Pankreas kanserinde nadir olarak düşük bulunabilir. Pankreas dışı malabsorpsiyon sendromlarında serum tripsinojeni normaldir (10-75ng/ml).

Bentiromide testi: Pankreasın ekzokrin yetersizliği ile barsak mukoza hastalıklarının ayrımında kullanılan bir testtir. Test pankreas yetersizliğinde pozitif sonuç verir.
Sekretin-kolesistokinin testi: Kronik pankreatit tanısında kullanılan en duyarlı testtir.
Karoten tolerans testi: 3-7 gün süreyle ağız yoluyla karoten verildikten sonra serum karoten düzeyi ölçülür. Düşük serum karoten düzeyi genellikle steatore ile birliktedir. Serum karoten düzeyinin yüksek bulunması (>35ng/ml) karoten ve /veya yağdan fakir diyetle beslenmeyi gösterir. Dışkıdaki yağ atımı normal bulunan remisyondaki sprue hastalarında karoten absorpsiyonu düşük olabilir.
Vitamin A tolerans testi (steatorenin araştırılması için): Ağız yoluyla A vitamini verildikten 5 saat sonra plazma seviyesi ölçülür. Normalde A vitamini seviyesi açlık seviyesinin 5 katı yükselme gösterir. Karaciğer hastalığında yatay bir eğri görülür. Bu test gastrektomili hastalarda yapılamaz. A vitamini uzun zincirli yağ asidi esteri halinde verildiğinde hem pankreas yetersizliği ve hem de mukoza hastalığında yatay eğri elde edilir. Suda eriyen A vitamini verilerek test tekrarlandığında pankreas yetersizliğinde normal bir eğri elde edilirken mukoza hastalıklarında yatay eğri (emilim kusuru) oluşur. Anormal sonuç ince barsaklarda absorpsiyon kusurunu görterir (sprue, Whipple hastalığı, regional enterit, tüberküloz enterit, kollajen doku hastalıkları, geniş rezeksiyon vb.). Pankreas fonksiyon bozukluğu testi etkilemez.

KARBONHİDRAT MALABSORPSİYONUNUN BELİRTEÇLERİ

- Disakkarit malabsorpsiyonu
  - Sebepler
    - İnce barsak mukozasında fırçamsı kenar disakkaridaz eksikliğine bağlı primer malabsorpsiyon (konjenital veya edinsel).
    - İzole laktaz yetersizliği (süt allerjisi, süt intoleransı, kojenital ailevi laktoz intoleransı, laktaz yetersizliği olarak ta bilinir). En sık görülen formdur. Beyaz ırka mensup insanların %10 unda, siyahların ise %60 ında bulunur. İnfantil tipinde ishal, kusma, gelişme geriliği, malabsorpsiyon görülür. Belirtiler genellikle erişkin yaşta ortaya çıkar, diyetle laktoz alımı sonlandırıldığında semptomlar kaybolur.
  - Sükroz-izolamaltaz malabsorpsiyonu.
    - Oral sükroz tolerans testinde yatay eğri oluşur fakat glukoz + fruktoz tolerans testi normaldir. Seyrek olarak birlikte yağ ve D-xylose emilimi de bozulmuş olabilir. İnce barsak mukoza biyopsisi normaldir.
    - Sükroz alımı sonrasında hidrojen nefes testi.
    - İnce barsak mukoza biyopsisinde disakkaridaz aktivitesi ölçümü.
    - Sukroz içermeyen diyetle ishalin geçmesi.
  - Glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu (böbrek ve barsakları etkileyen, otozomal resesif geçişli herediter eksiklik)
    - Oral glukoz veya galaktoz tolerans testinde yatay eğri oluşur fakat İV tolerans ölçümünde normal eğri görülür.
    - Glikozüri sık olarak görülür. Früktoz tolerans testi normaldir.
  - Sekonder malabsorpsiyon
    - İnce barsaklardaki disakkaridaz kapasitesini %50 den fazla azaltacak barsak rezeksiyonu. Laktoz malabsorbsiyonu daha belirgindir ancak sükroz malabsorpsiyonu da görülebilir. Oral disakkaridaz toleransı (özellikle laktoz) bozulmuştur, ince barsak mukoza biyopsisi ve enzim aktivitesi normaldir.

- Tüm ince barsak disakkaridaz aktivitesinin azaldığı başta çölyak hastalığı olmak üzere yaygın incebarsak hastalıklarında, pankreasın kistik fibrozisinde, şiddetli malnütrisyonda, ülseratif kolitte, şiddetli giardia infestasyonunda, kör lup sendromunda, beta lipoprotein eksikliğinde, kolşisin, neomisin ve oral kontraseptif gibi ilaçların kullanımında karbonhidrat absorpsiyonu bozulabilir. Oral tolerans testleri (özellikle laktoz) sıklıkla anormal sonuç verir ve çölyak hastalığında glutensiz diyet sonrasında düzelir. Sindirim bozukluğu kadar absorpsiyon kusuru da olduğundan monosakkaritlerle yapılan tolerans testi de anormal sonuç verebilir.
- Bakteriyel aşırı çoğalma (bkz.Tablo 6-4 ve Tablo 6-3)
  - Duodenum sıvısında (duodenal aspirat) $>10^5$ anaerobik organizma kolonisi saptanması bakteriyel aşırı çoğalma için diagnostiktir.
  - C^{14} D-xylose nefes testinin özgüllüğü yüksektir
  - Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğundan hidrojen nefes testi (glukoz-H_2, laktuloz-H_2) önerilen bir test değildir.

ÇÖLYAK HASTALIĞI (GLUTEN ENTEROPATİSİ, NONTROPİKAL SPRUE, İDYOPATİK STEATORE)

➢ Tanımlama

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı olan kişilerde gliadinin (buğday,arpa,yulaf ve çavdarda bulunan glutenin yapısında yer alan bir protein) doku transglutaminazı ile oluşturduğu kompleks yapıya karşı gelişen immun cevabın oluşturduğu, başlıca belirtilerini gastrointestinal sistemde göstermekle birlikte birçok sistemi etkileyebilen bir otoimmun hastalıktır.

➢ Laboratuvar bulguları

Çölyak hastalığının tanısında kullanılan evrensel olarak kabul edilmiş bir test olmamakla birlikte spesifik serolojik testler ve ince barsak biyopsisi teşhiste oldukça duyarlı ve özgül yöntemlerdir. Tüm testler hasta gluten içeren normal diyetle beslenirken yapılmalıdır (Şekil 6-5).

Histolojik bulgular: Jejunum biyopsisi teşhiste altın standarttır, karakteristik ancak spesifik olmayan mukozal lezyonları gösterir. Tanı koyulan hastalarda ömür boyu sürecek bir kısıtlı diyet uygulaması gerekeceğinden barsak mukozasındaki histolojik bulgular değerlendirilerek doğru teşhis koyulduğundan emin olunması gerekir. Barsaktaki tutulum yama tarzında olabileceğinden az sayıda biyopsi alınması halinde yanlış negatif sonuç elde edilebilir.

Dışkı bulguları: 2 veya daha fazla dışkı örneğinde Sudan boyası ile steatore saptanabilir veya 72 saat süreyle toplanan dışkıda kantitatif olarak yağ ölçümü yapılabilir.

Anti-IgA tTG antikorlar: (ELISA) Anti tTG antikor duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %95 in üzerindedir. IgA eksikliğinde yanlış negatif sonuç alınabilir. Çölyak hastalığı olan hastaların %2,5 unda IgA eksikliği bulunur ve bu hastalarda IgG antikorların aranması tanıda yardımcı olur).

Anti-IgA deamidated gliadin IgA/IgA antikorlar: Deamide gliadin antikor (Deamidated gliadin antibody, DGA) diyetteki glutenle ilişkili antijenik yapıya karşı oluşan ve çölyak hastalığında olayı başlatıcı inflamasyondan sorumlu olan antikordur. Bu test sırasıyla %80 ve %80-90 oranında duyarlılık ve özgüllüğü sahip olduğundan antigliadian IgA antikor testinin yerini almıştır. Etkin glutensiz diyete başlanmasından 3-6 ay sonra kanda antigliadin IgA

anitikoru saptanamayan düzeye iner ve bu nedenle test diyete uyumun gösterilmesinde kullanılabilir. 3 yaş altındaki çocuklarda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Gliadian glutenin yapısında bulunur. İmmunsupresiv tedavi altındaki hastalarda yanlış negatif sonuç alınabilir. IgA eksikliği olan hastalarda IgG-tTG veya IgG-EMA serolojisi istenmelidir.

Moleküler testler: Hastaların %95 inde HLA-DQ2, %5 inde HLA-DQ8 pozitifliği bulunur. HLA-DQ2 negatifliği çölyak hastalığı olasılığını uzaklaştıran bir bulgudur.

Glutene maruz bırakma (Gluten challenge): Glutensiz diyet öncesindeki histolojik bulguları araştırılmamış olan hastalarda hastalığa ait semptomların ve histolojik değişikliklerin tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağının araştırılması amacıyla hastanın bir süre glutensiz diyeti bırakarak normal diyetle beslenmesi uygulamasına geçilmesidir.

Xylose tolerans testi: Hasta mukozadaki bozulmuş transportun yol açtığı malabsorpsiyonla sindirim bozukluğunun (maldigestion) ayırımında yardımcı olur. Hafif-orta şiddette hastalığı olan birçok hastada normal sonuç verdiğinden sık kullanılan bir test değildir.

Değerlendirme:

- Kesin teşhis için glutensiz diyete başladıktan sonra 3-9 ay içinde klinik ve histolojik düzelmenin görülmesi gerekir. Etkin ve sıkı uygulanan bir glutensiz diyete rağmen yeterli düzelme sağlanamayan hastalarda lenfoma, giardiasis, hipogammaglobulinemi ve villöz atrofi oluşturabilecek diğer olasılıkların uzaklaştırılması amacıyla ince barsak biyopsisi tekrarlanmalıdır.
- Malabsorpsiyon sonucunda oluşan folat ve demir eksiklikleri megaloblastik kemik iliğine ve hipokromik mikrositik anemiye yol açabilir. Demir eksikliği ve/veya makrositer anemisi olan hastalarda çölyak hastalığı her zaman akla gelmelidir. K vitamini eksikliğine bağlı koagülopati ve D vitamini eksikliğine bağlı osteaomalasi görülebilir. Açıklanamayan ishali ve malabsorpsiyon bulguları olan hastalarda ince barsak biyopsisi yapılarak çölyak hastalığı olasılığı araştırılmalıdır.
- Çölyak hastalığı ile sıklıkta birlikte bulunabilecek otoimmun hastalıklara [tiroid, karaciğer, tip-1 diabet, dermatitis herpetiformis (çölyak hastalarının %20 den azında bulunur), Addison hastalğı, artrit] ve diğer hastalıklara (selektif IgA eksikliği, hiposplenizm, ince barsakların T hücreli lenfoması, Down sendromu, IgA nefropatisi, inflamatuar barsak hastalığı) ait laboratuvar bulguları saptanabilir. İshal, malabsorpsiyon ve otoimmun hastalığı olan hastalar bu yönden incelenmelidir.

PROTEİN KAYBETTİRİCİ ENTEROPATİ

➢ Tanımlama

Gastrointestinal sistemden anormal miktarda protein kaybı oluşturan hastalıklar protein kaybettirici enteropati (protein losing enteropathy) olarak adlandırılırlar.

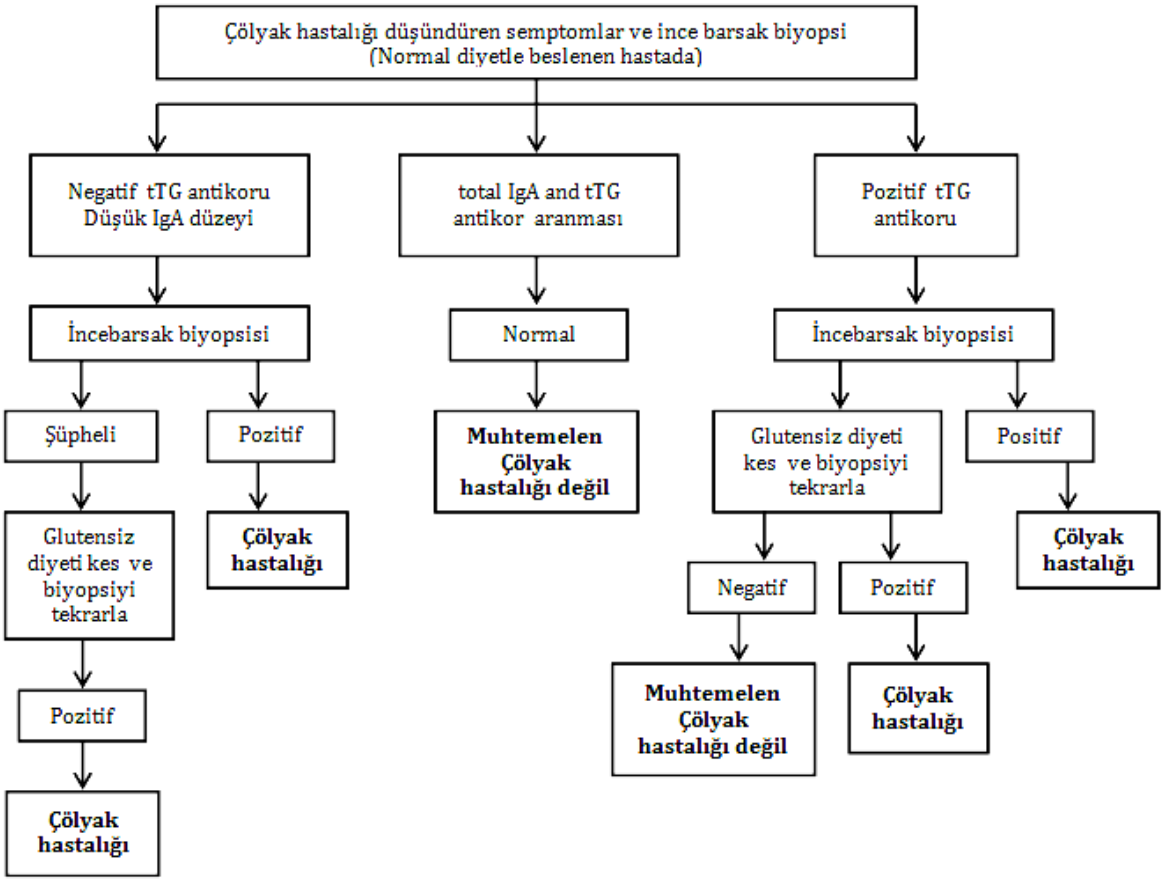
➢ Protein kaybettirici enteropati nedenleri

- Sekonder nedenler (protein kaybettirici enteropati hastalığın bir belirtisi olarak ortaya çıkar)
  - Menetrier hastalığı (mide mukoza kıvrımlarının dev hipertrofisi)
  - Eozinofilik gastroenterit
  - Mide lenfoması

- Enfeksiyonlar (Whipple hastalığı, bakteryal aşırı çoğalma, enterokolitler, shigellosis,

parazitik infestasyonlar, viral enfeksiyonlar, C.difficili enfeksiyonu) (bölüm 13 deki ilgili konuya bakınız).
- Nontropikal sprue (Gluten enteropatisi)
- İnce ve kalın barsakların inflamatuvar ve neoplazik hastalıkları (Ülseratif kolit, Crohn vb.)
- Konstriktif perikardit
- İmmun hastalıklar (SLE vb.)
- Lenfatik obstrüksiyon (lenfoma, sarkoioz, mezenterik tüberküloz)

- Primer nedenler (önde gelen klinik bulgu hipoproteinemidir).
  - İntestinal lenfanjiektazi
  - İncebarsakların nonspesifik inflamatuar veya granülomatöz hastalıkları



Şekil 6-5. Çölyak hastalığı varlığını destekleyen semptomlar ve incebarsak biyopsisi, tTG, tissue transglutaminase.

➢ Laboratuvar bulguları

Temel laboratuvar bulguları: Serum kolesterolü genellikle normaldir. Serum total protein, albumin, gamma globulin ve kalsiyum azalmıştır. Serum alfa ve beta globulin normaldir. Proteinüri bulunmaz.
Hematolojik bulgular: Hafif anemi bulunur.Nadiren eozinofili görülebilir.
Dışkı bulguları: Yağ emilim bozukluğuna bağlı steatore bulunur.
Diğer bulgular: Gastrointestinal sistem mukozasında büyük moleküllü maddelerin geçişine izin veren bir geçirgenlik (permaabilite) artışı oluşur. Bu geçirgenlik artışı İV I^{131}-PVP (iodine ^{131} polyvinylpyrolidone) kullanılarak gösterilebilir.

KOLLEJENÖZ KOLİT

➢ Tanımlama

Kronik ve kansız ishalle giden bir hastalıktır. Görülme sıklığı 3/1000 civarındadır. İrritabl barsak sendromunun ishalle giden formu ile benzerlik gösterir. Hastalığın tanısı kolon mukozasından alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile koyulur.

➢ Laboratuvar bulguları

Hematolojik bulgular: Eritrosit sedeimantasyon hızı artmıştır, bazı hastalarda anemi, hipoalbuminemi ve eozinofil sayısında artış görülebilir.

PSÖDOMEMBRANÖZ KOLİT

Bölüm 13 deki Clostridium difficili konusuna bakınız.

SAFRA TAŞI İLEUSU

- Kronik kolesistit ve kolelithiasiste bağlı laboratuvar bulguları.
- Terminal ileumun akut obstrüksiyonuna bağlı laboratuvar bulguları (hastaların %1-2 sini oluşturur)

EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT

➢ Tanımlama

Teşhis, parazitik enfeksiyon veya barsak dışı bir eozinofilik hastalık yokluğunda gastrointestinal sistem mukozasında histolojik olarak yüksek miktarda eozinofil saptanmasıyla koyulur (>20 eozinofil / bir büyük büyütme alanı)

➢ Laboratuvar bulguları

Hematolojik bulgular: Vakaların %80 inde eozinofili bulunur.
Diğer bulgular: Seroza tutulumu olan vakalarda eozinofilik asit bulunabilir. Özellikle çocuklarda IgE artışı görülebilir.

GASTROİNTESTİNAL KANAMA

ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMA (ERİŞKİNDE)

➢ Tanımlama

Treitz ligamanının proksimalinden kaynaklanan kanamalar üst gastrointestinal kanama olarak adlandırılır. Gastroenterologlar tarafından en sık sık karşılaşılan gastrointestinal acillerden biridir. Mortalite yaklaşık %8 civarında olup genellikle aşırı kanamadan çok komorbid hastalıkların oluşturduğu sorunlara bağlıdır.

➢ Kimden şüphelenilmelidir?

Hasta kronik kan kaybına bağlı belirtilerle (anemi ve ilişkili semptomlar) veya akut kan kaybına bağlı bulgularla (halsizlik ve senkop) başvurabilir.
Tarama: Günümüzde gastrointestinal sistemin asemptomatik ülsere lezyonlarının, özellikle kolon karsinomu ve büyük adenomlar (polip) yönünden taranması önerilir.

➢ Üst gastrointestinal kanamada ayırıcı tanı (Tablo 6-4)

- Peptik ülser hastalığı (hastaların %40-50 sini oluşturur), H.pylori enfeksiyonu, NSAEİ kullanımı, stres ve mide asidi artışı gibi risk faktörleri ile birliktedir (karın ağrıları bölümündeki akut karın konusuna bakınız). Hastaların %10 undan gastrit, %6 sından da gastroözofagial reflü hastalığı ile birlikte olan özofajit sorumludur. Solunum yetersizliği (kronik akciğer hastalıkları vb.) ve koagülayon bozuklukları strese bağlı kanama için risk faktörleridir. Portal hipertansiyon ve özofagus varislerine bağlı kanama hastaların %18 inden sorumlu olup mevcut karaciğer sirozunun ileri evrede olduğunu gösterir. Bu hastalarda kanama kontrol altına alındığında bile mortalite yüksektir (%50).
- Mallory-Weiss yırtığı üst gastrointestinal kanamaların %5 inden sorumlu olup distal özofagusta, gastroözofagial bileşkede ve genellikle aşırı kusma ve öğürme sonrasında ortaya çıkar. Kanama çoğu 24-48 saat içinde fazla bir sorun oluşturmadan durur ve yara kapanir. Teşhis endoskopik inceleme ile koyulur. Endoskopi sırasında tekrar kanama riski değerlendirilebileceği gibi terapötik girişim de yapılabilir.
- Özofagus ve mide tümörleri şiddetli üst gastrintestinal kanamaların %5 inden daha azından sorumludur. Bu tümörlerde kanama genellikle hastalığın geç dönem bulgusudur ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. Nadiren mideye metastaz yapmış başka bir tümörde kanamaya yol açabilir.
- Antikoagülan tedavi: Antikoagülan tedavi altındaki hastaların %3-4 ünde gastrointestinal kanama oluşabilir. Spontan oluşabildiği gibi altta yatan peptik ülser, kanser, divertikül, hemoroid vb. beklenmedik bir hastalığa da bağlı olabilir. Nadiren barsak duvarı içine kanama olabilir ve ileusa yol açabilir. Protrombin zamanı sıklıkla terapötik sınırların üzerindedir ancak bazı hastalarda normal sınırlar içinde bulunabilir. Birlikte aspirin, antibiyotik, fenilbutazon, tiroksin kullanımı ve safra yollarının T tüpü ile drenajı (özellikle pankreas hastalığı varlığında) warfarinin (Coumadin) etkisini artırabilir.
- Gizli kanama
- Rendu-Osler-Weber hastalığı dudak, ağız mukozası ve parmak uçlarında telenjiektazilerin varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Dieulafoy lezyonu üzerindeki mukozayı erode ederek kanama oluşturan dilate olmuş aberran submukozal damarlardan oluşur,

kanayan alanda ülser bulunmaz. Dieulafoy lezyonu olan hastaların %10-40 ında kanama oluşur. Sebebi saptanamayan tekrarlayan üst gastrointestinal sistem kanamalarında Dieulafoy lezyonu akla gelmelidir.

TABLO 6-4. Üst gastrointestinal kanamalarında ayırıcı tanı

- Peptik ülser hastalığı (%40-50% ; idyopatik, ilaçlar, toksinler, stress, enfeksiyon, Zollinger Ellison sendromu)
- Eroziv özofajit, gastrit ve duodenit (%25)
- Portal hipertansiyon ve varisler (%10-15; özofagial, gastrik, duodenal ve portal hipertansiv gastropati)
- Mallory-Weiss yırtığı (%5)
- Nadir sebepler: Arteriyovenöz malformasyonlar, Rendu-Osler-Weber sendromu, watermelon mide (gastrik antral vasküler ektazi), Dieulafoy lezyonu, stomal ülser, neoplazmlar (benign, primer ve metastatik malignite), konnektif doku hastalıkları (skleroderma, Ehlers-Danlos sendromu), aorto-enterik fistül, hemobili, üremik gastritis, yabancı cisim

➢ Üst gastrointestinal kanama nedenleri

- Tümörler (karsinom, adenom vb.). Hastaların %50 sinde esas kanayan lezyona ilave olarak duodenum ülseri, özofagus varisi ve hiatal herni gibi kanamaya yol açma potansiyeli olan başka ilave lezyonlar saptanır. Daha önceden bir gastrointestinal lezyonu olduğu bilinen hastaların %40 ında kanama nedeni başka bir lezyondur.
- İnflamasyon (inflamatuar barsak hastalığı, Crohn hastalığı, eroziv özofajit vb.).
- Vasküler hastalıklar (varis, hemanjiom vb.)
- Enfeksiyonlar (Tüberküloz, amebiasis, kancalı kurt, trişinoz, strogiloidoz, askariayaz vb.)
- Diğer sistem kanamaları (hemoptizi, burun kanamaları, orofarinks kanamaları vb.)
- Diğer nedenler (koagülopatiler, uzun mesafe koşma, temaruz)
- Dışkıda gizli kan arama testi kullanımı (bkz sayfa 266)

➢ Laboratuvar bulguları

- Ön değerlendirme: Kan kaybı derecesinin değerlendirilmesi (kan sayımı, vital bulgular)
  - Koagülasyon kontrolü (PT,PTT,trombosit sayımı) ve kanama diyatezi oluşturabilecek edinsel veya konjenital hastalıklara yönelik diğer testlerin yapılması
  - Kanama şiddetine göre uygun kan gurubundan kan temini
- Özofagogastroduodenoskopi akut gastrointestial kanama ila başvuran hastada ilk tercih edilecek teşhis yöntemidir. Erken endoskopi yapılmasının avantajları;
  - Anamnez ve beden muayenesi sonrasında koyulan ön tanının doğrulanmasını veya değiştirilebilmesi
  - Terapötik girişimle kanamanın durdurulabilmesi (transfüzyon miktarının azalması ve cerrahi girişim gereksinimini azaltır)
  - Hastanede kalış gereksiniminin azaltılması
  - Demir eksikliği anemisi olan hastalarda üst ve alt gastrointestial endoskopi yanında çölyak hastalığının da araştırılabilmesi

➢ Sınırlamalar

- 2cm den küçük adenomlar (polipler) nadiren kanamaya yol açarlar. Üst gastrointestinal kanamalar alt gastrointestinal kanamalara göre daha seyrek olarak dışkıda gizli kan pozitifliğine neden olurlar.
- Uzun mesafe koşucularının %23 den azında koşu sonrasında dışkıda gizli kan pozitifliği saptanır.
- Günde 100ml ye kadar olan kanamalarda dışkı rengi makroskopik olarak normal olabilir.
- Belirgin melana oluşması için midede en az 150-200ml kadar kan bulunması gerekir.

İNCE BARSAK SEVİYESİNDE GASTROİNTESTİNAL KANAMA

- İnce barsaklar sindirim sistemi kanamalarının nadir olarak kaynaklandığı bir bölge olup tüm sindirim sistemi kanamalarının %3-5 inden sorumludur. Hastalar genellikle gizli kan kaybı ile başvururlar ve melena veya rektal kanama (hematochesia) bulunabilir.

➢ İnce barsak kanamalarında ayırıcı tanı (Tablo 6-5)

- Anjiodisplaziler incebarsak kanamalarının en sık görülen nedenidir (%70-80). Kanama aşikar veya gizli olabilir. Vakaların %50 sinde kanama tekrarlamadığından bir kez geçirilen bir kanama atağı genellikle tedavi için endikasyon oluşturmaz. Dışkıda gizli kan pozitifliği veya demir eksikliği olan hastalarda anjiodisplaziler rastlantısal olarak saptanabilirler ve kan kaybının muhtemel nedeni olarak değerlendirilebilirler.
- İncebarsak tümörleri ince barsak kaynaklı kanamaların %5-10 undansorumuludur. Tümörlerin 1/3 i benign (leyomyom ve adenomlar), 2/3 si malign tümörlerdir [%45 adenokarsinom (genellikle duodenumda bulunur), %30 karsinoid tümör, %14 lenfoma ve %11 leyomyosarkom]. En sık görülen üç malignite genellikle kronik kan kaybı ile birliktedir. İnce barsakların metastatik hastalıklarında da kanama görülebilir. İnce barsakların en sık görülen metastatik tümörleri malign melanom ve meme kanseri metastazlarıdır.

➢ Laboratuvar bulguları

- Direkt batın grafisi striktür veya tümöre bağlı obstrüksiyon düşündüren bulgular gösterebilir ancak bu bulgular diagnostik değildir.
- Kontrastlı radyografi
  - İncebarsak pasaj grafisi kanama kaynağını gösterilmesinde düşük bir duyarlılığa sahiptir (%5). Enteroşilizis (çift kontrastlı incebarsak grafisi) biraz daha duyarlı olup vakaların %10 kadarında kanama odağını gösterebilir. Kanayan lezyon bir incebarsak malignitesi ise bu yöntemlerde daha iyi sonuç almak mümkündür.
  - Baryumlu grafi anjiodisplazileri saptayamaz fakat kitle oluşturan lezyonların ve mukozal defektlerin gösterilmesinde işe yarayabilir.
  - Duyarlılığı düşük olmasına rağmen baryumlu incebarsak grafileri incebarsak kanaması şüphesi olan hastaların araştırılmasında genellikle ilk tercih edilen inceleme yöntemidir.
- Endoskopik incelemeler:
  - Rutin özofagogastroduodenoskopik incelemede duodenumun 2. ve 3. kısmına kadar ulaşılabilir.

- Konvansiyonel push enteroskop veya pediatrik kolonoskopla proksimal jejunuma kadar ulaşılabilir. Push enteroskopiyle vakaların %24-75 inde kanayan lezyon saptanabilir. Push enteroskopi aynı zamanda terapötik girişimlerin yapılabilmesine de olanak verir.
- Sonde enteroskopi tüm jejunum ve ileumun görüntülenmesi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Barsağın peristaltik aktivitesi ile barsak içinde yol alarak distale doğru ilerleyen fleksibl bir fiberoptik sisteme sahiptir. Rutin olarak kullanılması mümkün olmayan bir yöntem olup komorbid hastalık nedeniyle intaopertif enteroskopi yapılamayan hastalarda tercih edilebilir.
- Kapsül endoskopi (pill cam) son yıllarda geliştirilmiş bir yöntem olup incebarsaklarda obstrüktif lezyonu olmadığından emin olanan vakalarda jejunum ve ileumun tümüyle incelenmesini sağlayan, yüksek duyarlılığa sahip (%70-90) bir yöntemdir. Bu yöntemde iri bir hap büyüklüğündeki kamera hastaya yutturulduktan sonra kameranın incebarsaklardaki 6-8 saatlik seyahati boyunca çektiği görüntüler kaydedilerek incelenir.
- Anjiografi 0,5ml/dk ve üzerindeki hızlarda devam eden kanamaları gösterebilir. Bu yöntemle masif kanaması olan vakaların %50-72 sinde kanamanın yeri lokalize edilebilirken kanama hızı düşük olan vakaların ancak %25-50 sinde başarı sağlanabilmektedir. Anjiodisplazilerin ve tümörlerin gösterilmesinde duyarlılığı düşüktür.
- Nükleer görüntüleme yöntemleri
  - Teknesyum 99 sintigrafisi 0,1ml/dk gibi düşük hızdaki kanamaları saptayabilir. Anjiografi gibi bu yöntem de sadece aktif kanama varlığını gösterir. Sintigrafide kanama alanı kaba olarak saptanabilir, hassas saptamalar yapmak mümkün değildir.
  - Teknesyum 99 mide mukozası içeren Meckel divertikülünün gösterilmesinde kullanılablir ancak mide mukozası içermeyen divertikülerin saptanmasında kullanışlı değildir.
- Cerrahi değerlendirme
  - İntraoperatif enteroskopide barsak el yardımıyla entoroskop üzerinde kaydırılarak incebarsaklar incelenir. Tüm incebarsakların incelenmesi için en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde hastaların %83-100 ünde kanamanın yeri bulunabilir.
  - Orjini saptanamayan tekrarlayan gastrointestinal kanaması olan hastalarda sıklıkla eksploratris cerrahi gerekir. Basit eksplorasyunun başarı şansı düşük olduğundan (%10) enteroskopi gibi başka bir yöntemle kombine edilerek uygulanmalıdır.
- Hastanın değerlendirilmesinde aşamalı yaklaşım. 77 hastalık bir seride hastaneye başvuru ile tanı arasında geçen süre 20 ayın üzerinde bulunmuştur. Hastalığın asemptomatik karakteri ve incebarsaklardaki kanama odağının araştırılmasındaki güçlük bu sürenin uzun olmasında etkili olan faktörlerdir.
- Kanama kaynağının saptanması
- Üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisinde patoloji saptanamayan vakalarda incebarsakların değerlendirilmesi gerekir.
- Kanamanın incebarsaklardan kaynaklandığı düşünüldüğünde ince barsakların baryumlu grafisi (pasaj grafisi ve/veya enteroşilizis) istenir.
- Kanama kaynağı saptanamadığında
  - Gastroskopi ve kolonoskopiyi tekrarlamadan önce push enteroskopi yapılır.
  - Sonde enteroskopi gerekebilir.
  - Aktif kanama olmadıkça sintigrafi ve anjiografi tanıda yardımcı değildir.

- Gerekli olduğunda intraoperatif endoskopi ile birlikte olmak üzere eksploratris cerrahi uygulanabilir.
- Videokapsül endoskopi (pill cam)

➢ Primer ince barsek hastalıklarına bağlı neoplazmlar

- Lezyondan alınacak biyosi tanıyı doğrular
- Kanama, obstrüksiyon, invajinasyon ve malabsorpsiyon gibi komplikasyonlara bağlı laboratuvar bulguları bulunabilir.
- Peutz-Jeghers sedromu ve karsinoid sendrom gibi altta yatan hastalıklara ait labaoratuvar bulguları saptanabilir.

TABLO 6-5. İnce barsak kanamalarında ayırıcı tanı

- Anjiodisplazi
- İncebarsak tümörleri
- Daha nadir görülen sebepler:
  - -Ülseratif hastalıklar (en sık görülen Crohn hastalığıdır)
  - -Meckel divertikülü (30 yaş altındaki erkeklerin 2/3 sinde kanamadan sorumludur)
  - -Zollinger-Ellison sendromu (Ülserasyonlara yol açar)
  - -Enfeksiyonlar (Tüberküloz, sifilis, tifo, histoplasmosis)
  - -İlaçlar (potasyum, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, 6-mercaptpurine)
  - -Vaskülitler
  - -Radyasyon enteritis (Hasarlanma radyasyona maruz kalınmasından 6-24 ay sonra ortaya çıkabilir, radyasyona bağlı tıkayıcı vaskülit nedeniyle oluşur).
  - -Jejunal divertiküller (%5 den azı kanar ancak kanama genelikle şiddetlidir. Mortalite yüksek olup %20 ye varabilir.)
  - -Vasküler lezyonlar (Varisler, venöz ektaziler, telanjiektaziler, hemanjiomlar, arterio-venöz malformasyonlar)

AKUT ALT GASTROİNTESTİNAL KANAMA (ERİŞKİNDE)

➢ Genel bakış

- Treitz ligamanı distalinden kaynaklanan kanamalar alt gastrointestinal kanama olarak adlandırılır.
- İlk değerlendirmede üst ve alt gastrointestinal kanama ayrımı yapılamadığında öncelikle masif gastrointestinal kanamanın en sık görüldüğü bölge olan üst gastrointestinal sistem araştırılmalıdır.

➢ Alt gastrointestinal kanamada ayırıcı tanı (Tablo 6-6)

- Anjiodisplazi. Yaşlı hastalarda daha sık görülür. Baryumlu grafilerde görülemez. Kanama genellikle kendiliğinden durma eğilimindedir ve sıklıkla sağ kolondan orjin alır.
- Benign anorektal patolojiler. 35 yaş altındaki genç hastalarda hemoroid ve anal fissür gibi benign anorektal hastalıklar en sık görülen kanama sebepleridir.
- Divertikülozis. Divertikülozu olan hastaların %33 den azında belirgin kanama gelişir. Kanama genellikle ağrısızdır ve divertikülit bulunmaz. Sağ kolon divertiküllerinden kanama daha sık görülür.

- Kolon kanseri ve büyük kolon polipleri (>2cm) 50 yaş üzerindeki hastalarda ortaya çıkan alt gastrointestinal kanamaların %19 undan sorumludur.
- Koagülopati genellikle komorbid gastrointestinal patolojileri olan hastalarda kanamaya yol açar. Gastrointestinal kanama geçiren koagülopatil hastaların mutlaka incelenmesi gerekir.
- Hematochezia (rektal kanama) ila başvuran hastalarda anemi ve hipovolemi bulguları belirgin olduğunda öncelikle üst gastrointestinal kanama akla gelmeli ve hasta öncelikle bu yönden incelenmelidir.
- Hemoroidal hastalık ve inflamasyona bağlı kanlı ishalle birlikte olan kanamalarda endoskopik inceleme tanıda yardımcıdır.

➢ Teşhise yönelik değerlendirme

- Ön değerlendirme
  - Koagülasyon kontrolü (PT, PTT, trombosit sayımı, tam kan sayımı, üre, kreatinin). Anjiodisplazisi olan üremik hastalardaki kanama edinsel koagülopatiye bağlı olabilir.
  - Kanama şiddetine göre uygun kan gurubundan kan temini
- Endoskopik incelemeler (şüphelenilen vakalarda yapılacak nazogastrik aspirasyonda kan içermeyen safralı sekresyonun gelmesi üst gastrointestinal kanama olasılığını uzaklaştırır).
  - Seçilmiş hastalarda hemoroid kanamasının gösterilmesi amacıyla rektoskopi yapılabilir.
  - Kolonoskopi alt gastrointestinal kanaması olan hastaların %80 inde kanayan lezyonu gösterirken %40 ında da kanamanın kontrol edilmesini sağlar. Operasyon öncesinde bir değerlendirmeye imkan sağlaması kolonoskopinin diğer bir avantajıdır.
- Kolon neoplazmları: Kolon neoplazmlarında aşikar veya gizli kanama olabilir. Yılda en az bir kez dışkıda gizli kan aranmasıyla kolon kanserlerinin %50 den azı ve adenomların %10 u tesbit edilebilmektedir.

TABLO 6-6. Alt gastrointestinal kanamada ayırıcı tanı

- Divertikülosis (%33)
- Anjiodisplazi (%28)
- Neoplazi (%19, benign veya malign)
- Kolit (%18, ülseratif , Croh, psödomemranöz, infeksiyöz kolitler, radyasyon koliti)
- Hemoroid (% 3)
- Daha nadir görülen sebepler:
  - -Soliter rektal ülser
  - -Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
  - -Venülektaziler
  - -Blue rubber nevüs sendromu
  - -Anastomoz ve sütur ülserleri
  - -Mekanik travma
  - -Polipektomi ve biyopsi sonrasında kanama
  - -Koagulopati ve antikoagülan tedavi
  - -Otoimmun hastalıklar (romatoid vaskülit, Henoch-Schönlein purpurası)

HEPATOMEGALİ

➢ Tanımlama

- Beden muayenesinde (karaciğer perküsyonu) karaciğerin vertikal uzunluğunun midklavikular hatta 12cm i geçmesi hepatomegali olarak kabul edilir. Ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda karaciğerin midhepatik (sagittal) uzunluğunun 15,5cm i geçen vakaların %75 inde hepatomegalinin bulunduğunu gösterilmiştir. Radyoizotip sintigrafide karaciğerin midklavikular hattaki uzunluğunun 15-17cm i geçmesi hepatomegali olduğunu gösterir.
- Deprese sağ diafram, Riedel lobu ve diafram altında yer kaplayan lezyon varlığında olduğu gibi karaciğere ait bir patoloji olmadan da karaciğer midklavikular hatta kosta kavsini geçebilir ve hepatomegali görünümü verebilir.

➢ Ayırıcı tanı

- Hepatomegaliye yol açan sebepler oluşturdukları fizyopatolojik mekanizmalara göre farklı guruplara ayrılabilirler.
  - Normal karaciğer parenkiminde hepatositlerin hipertrofisi ve hiperplazisi
  - Karaciğerde normalde bulunmayan hücre veya organizmaların infiltrasyonuna bağlı hepatomegali
  - Karaciğerde konjesyon oluşturarak hepatomegaliye neden olan kardiyak ve vasküler sebepler
- Sık görülen nedenler. Karaciğer yağlanması (nonalkolik hepatosteatoz) hepatomegalinin sık görülen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer yağlanmasının en sık görülen nedeni alkolizmdir. Diyabet, obezite, hiperlipidemi (metabolik sendrom), protein malnütrisyonu ve uzun süren total parenteral beslenme hepatosteatozun diğer sebepleridir.
  - Diğer nedenler. Enfeksiyonlara ve farmakolojik ajanlara ilave olarak klinikte önemli hepatomegali oluşturabilecek diğer nedenler arasında hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, otoimmun hepatit, SLE ve romatoid artrit sayılabilir.
  - Kolanjiohepatit karaciğer içi ve dışı safra yollarında safra taşı oluşumu ve buna sekonder gelişen olarak gelişen inflamasyonla seyreden nadir bir hastalıktır.
  - Sağ kalp basıncını artırarak konjestif kalp yetersizliği oluşturan tüm sebepler (kor pulmonale, triküspit yetersizliği, konstrüktif perikardit, ventriküler disfonksiyon vb.)
  - Hepatosellüler karsinoma (HCC) Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin %2,5 undan ve kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun sık olarak görüldüğü Asya toplumundaki kanserlerin %30-50 sinden sorumlu bir malignitedir. Kronik hepatit C ve diğer kronik karaciğer hastalıkları HCC için diğer risk faktörleridir.
  - Adenom, fokal nodüler hiperplazi ve hemanjiom gibi karaciğerin benign tümörleri. Adenomlar 30-40 yaş aralığındaki kadınlarda, özellikle sağ lobta görülürler ve 10cm den daha büyük çaplara ulaşabilirler. Sıklıkla daha önce oral kontraseptif (östrojen) kullanma öyküsü bulunur. Fokal nodüler hiperplazi genellikle sağ tarafta solid kitle oluşturur. Hemangiomlar benign lezyonlardır ve kanama ve malign transformasyon çok nadirdir.
  - Budd-Chiari sendromunda (hepatik ven trombozu) hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı ve tedaviye dirençli asit bulunur. Koagülasyonun kolaylaştığı haller (hiperkoagülabilite ve trombofilik hastalıklar), polisitemia vera, miyeloproliferatif sendromlar, paroksismal noktürnal hemoglobinüri ve oral kontraseptif kullanımı başlıca risk faktörleridir.

- Metastatik tümörler. Karaciğer Muttemelen iki ayrı sistemden (hepatik arter ve portal ven) beslenmesi ve yüksek vaskülarizasyon gibi nedenlere bağlı olarak lenf düğümlerinden sonra en sık metastaz görülen organdır. Primer beyin tümörleri dışında vücutta oluşan herhangi bir tümör karaciğere metastaz yapabilir. Gastrointestinal sistem (özellikle kolon), akciğer ve meme tümörleri ve malign melanom karaciğere en sık metastaz oluşturan primer tümörlerdir. Karaciğere metastaz kilo kaybı, ateş, halsizlik ve iştahsızlık gibi genellikle nonspesifik olan belirtiler oluşturur.
- Lökositoz ve eozinofili ile birlikte karaciğerde ağrılı kitle palpe edilmesi parazitik infeksiyonu akla getirmelidir.

- Radyolojik çalışmalar
  - Ultrasonografi (US) karaciğer hastalıklarında ilk seçilecek inceleme yöntemidir. Genelde ultrasonografi parenkimal hastalıklardan çok fokal lezyonların incelenmesinde daha iyi sonuç verir.
    - Ucuz ve kolayca taşınabilir olması ve radyasyon içermemesi ultrasonografinin başlıca avantajlarıdır. US de 1cm kadar küçük kitleler tesbit edilebilir, solid ve kistik kitleler ve apselerin ayrımı yapılabilir. Doppler ultrasonografi kontrast made kullanmadan karaciğerdeki ve portal vendeki kan akımının yönünü ve yoğunluğunu değerlendirebilir.
    - Barsak gazları ve obezite nedeniyle görüntü kalitesinin düşebilmesi başlıca dezavantajlarıdır.
  - Bilgisayarlı tomografi (BT): BT de US ye göre daha doğru bir anatomik tanımlama yapmak mümkün olur. BT diffüz parenkimal hastalıkların değerlendirilmesinde US ye göre daha iyi sonuç alınır (karaciğerda yağ birikimi ekojenitenin azalmasına, hemokromatoz veya sekonder demir birikimi ekojenitenin artışına neden olur.
    - Görüntü kalitesinin barsak gazı ve obezite verlığından etkilenmemesi yöntemin US ye üstünlük sağlayan avantajlı yönleridir.
      - 1cm kadar küçük lezyonların ayırıcı tanısı yapılabilir
      - IV kontrast kullanılmasıyla genellikle apse ve tümör ayrımı yapılabilir.
      - IV kontrast kullanılarak yapılan dinamik çekimle kavernöz hemanjiomlar gösterilebilir.
      - Karaciğerdeki kitlelerden BT ve US kontrolü altında biyopsi alınabilir.
    - Pahalı olması, radyasyon içermesi ve iv kontrast madde kullanılması başlıca dezavantajlarıdır.
  - Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Karaciğerdeki kitlesel lezyonların değerlendirilmesinde BT ye üstündür.
    - İyonizan radyasyon içermemesi ve farklı planlardan çekim yapılabilmesi başlıca avantajlarıdır.
      - Hemenjiomların araştırılmasında seçilecek yöntemdir.
      - Sirotik karaciğerdeki rejeneratif nodüllerle tümör ayrımının yapılmasında kullanışlıdır.
      - Karaciğerde demir, bakır ve yağ birikiminin izlenmesinde kullanılabilir.
      - Hepatik ven trombozunu (Budd-Chiari sendromu) iv iyotlu kontrast madde kullanımına gerek duyulmadan gösterebilir (gadolinium kullanılması gerekir).
    - Pahalı olması, uzun çekim süresi, daha çok artefakt oluşması ve metal implantları olan hastalarda kullanılamaması başlıca dezavantajlarıdır. MR ile primer ve metastatik tümör ayrımı yapmak mümkün değildir.
  - Radyoizotop sintigrafi giderek artan sıklıkta US ve BT nin yerini almaya başlamıştır.
    - Teknesyum 99m ile işaretli sülfür kolloid karaciğerdeki fagositik hücreler (Kupffer hücreleri) tarafından tutularak görüntü oluşturur ve karaciğerin büyüklüğü ve şeklinin

değerlendirilmesinde kullanılır. Kupffer hücrelerinin yerini alan tümör, kist, apse ve fokal nodüler hiperplazi gibi yer kaplayan bir lezyon oluştuğunda sintigrafide aktivite tutmayan soğuk nokta olarak görülürken(adenomlar), fokal nodüler hiperplazide aktivite tutulumu arttığından bu tür lezyonlar parlak odaklar şeklinde görülürler. Sintigrafide görülebilmesi için kitle oluşturan lezyonların yaklaşık olarak 2cm büyüklüğünde olması gerekir. Tümör antijenlerine karşı radyoaktif madde ile işaretli antikorlar kullanılarak yapılan sintigrafi bir teşhis yöntemi olarak kullanılmaktadır.

- Özellikle protein sentezleyen dokular (tümör veya apse gibi) tarafından tutulan galyum kullanılarak yapılan galyum sintigrafisinde bu alanlar yüksek aktivite tutan sıcak noktalar şeklinde görülürler.

- Biliyer traktüsün görüntülenmesi
  - ERCP hem teşhis, hem de tedavi imkanı veren (koledeok taşlarının çıkarılması, stenting vb) bir yöntemdir.
  - Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) proksimal safra yollarının görüntülenmesine ve safra yollarına yönelik bazı terapötik işlemlerin yapılabilmesine (stenting veya perkütan sara drenajı gibi) imkan veren bir yöntemdir.
  - Son yıllarda magnetik rezonans kolanjiopankreotografi (MRCP) ERCP ye yakın doğrulukta teşhis imkanı veren bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. ERCP kalitesinde görüntü elde edilememesi, ampullanın yeterince incelenememesi ve terapötik etkisinin olmaması başlıca dezavantajlarıdır.

YAĞLI KARACİĞER

Nonalkolik steatohepatiti olan hastaların çoğunda metabolik sendrom hikayesi bulunur. Nütrisyonel (alkolizm, malnütrisyon, starvasyon, hızlı kilo kaybı vb.)

➢ Karaciğer yağlanması nedenleri

- İlaçlar (aspirin[†], glukokortikoidker[*], sentetik östrojenler[*], bazı antiviral ajanlar[†*], kalsiyum kanal blokerleri[†], kokain[†], methotrexate[*], valproik asit[†]).
- Metabolik / genetik (gebeliğin akut yağlı karaciğeri[†], disbetalipoproteinemi[*], Weber-Cristian hastalığı[*], kolesterol ester depolanması[‡], Wolman hastalığı[‡]).
- Diğer nedenler [HIV enfeksiyonu[*], B.cereus toksini[†], karaciğer toksinleri[†] (organik solventler, fosfor), incebarsak hastalıkları[*] (inflamatuar, bakteriyel aşırı çoğalma), gebeliğin yağlı karaciğeri[*]].

*Karaciğerde lipid sentezi ve atılımı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı makroveziküler yağlanmaya yol açar

[†]Mitokondrial fonksiyon bozukluğuna bağlı mikroveziküler yağlanmaya yol açar

[‡]Lizozomlarda fosfolipid birikimine yol açar

➢ Laboratuvar bulguları

- **Histoloji:** Karaciğer biyopsisi teşhisi doğrular. Karaciğer yağlanması beklenmedik ani ölümlerde en sık saptanan postmortem bulgudur.
- **Temel laboratuar bulguları:** Serum AST ve ALT düzeyi genellikle normalin 2-3 katı artmıştır. Genellikle nonalkolik steatohepatitte ALT artışı AST den fazladır. Serum alkalen fosfataz düzeyi normaldir veya hastaların yarıdan azında hafifçe artmış olabilir. Diğer karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Hastaların yaklaşık %60 ında serum ferritin düzeyi ($\leq$ x 5) ve transferin satürasyonu artmış bulunur.

- **Seroloji:** Viral hepatit testleri negatiftir.
- **Değerlendirme**
  - Altta yatan diğer hastalıklara ait laboratuar bulguları [en sık görülen neden alkolizmdir, nonalkolik hepatosteatoz genellikle tip 2 diabet (≤ %75), obezite (%69-100), hiperlipidemi (%20-81), hipertansiyon, malnütrisyon ve toksik kimyasallara maruz kalma ile birlikte bulunur. Nonalkolik hepatosteatoz alkol kullanma öyküsünün olmaması ile ayrılır. Alkolik steatohepatitlerin %50 den azında ve nonalkolik steatohepatitlerin %17 den azında siroz gelişir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

- 15.000 gebelikte bir görülür. Genellikle gebeliğin 35. haftasından sonra ortaya çıkar. Maternal ve fötal mortalite yüksektir ve genellikle ancak gebeliğin sonlandırılması ile tedavi edilebilen acil bir durumdur.
- Sıklıkla preeklamsi ile birlikte bulunur (bkz. Bölüm 8, böbrek ve üriner sistem hastalıkları)

➢ Laboratuvar bulguları

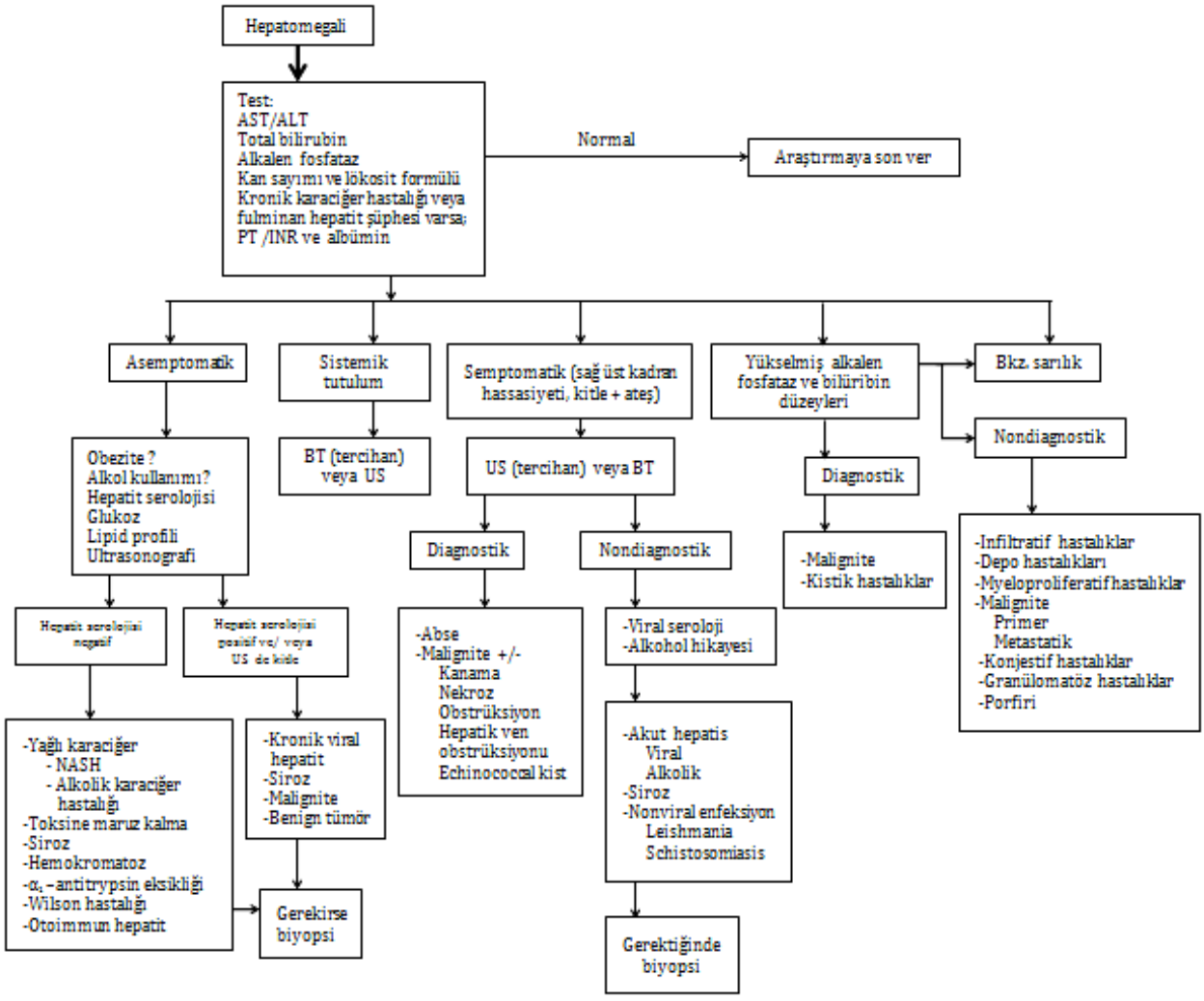
- **Histoloji:** Karaciğer biyopsisi teşhisi doğrular.
- **Temel laboratuar bulguları:** Şüphelenilen vakalarda serum AST ve ALT düzeylerindeki yükselme erken teşhiste yardımcı olabilir. AST ve ALT değerlerindeki artış nadiren 500U üzerine çıkar. ALT ve AST oranı ayırıcı tanıda yardımcı değildir. Serum bilüribin düzeyi erken dönemde normal olabilirse de zamanla yükselir ve gebelik sonlandırılmadığı sürece yükselmeye devam eder. Üre ve kreatinin seviyeleri genelde normal olduğu halde ürik asit düzeyi yüksektir. Kan şekeri genellikle düşüktür ve bu düşüş bazen belirgin olabilir. Bebeğin karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir, hipoglisemi görülebilir.
- **Hematolojik testler:** Vakaların %80 den fazlasında lökositoz bulunur (>15.000/mm^3). Hastaların %75 den fazlasında DIC bulguları saptanır.

KARACİĞERİN NEOPLAZMLARI: HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HEPATOMA, HCC)

➢ Laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuar bulguları:** Semptomların ortaya çıkmasından önce alkalen fosfataz (AF) seviyesi artabilir (bu süre 18 aya kadar uzayabilir). AF tedavi edilmiş olan hastalarda rekürrensin gösterilmesinde duyarlı bir göstergedir ancak postoperatif dönemde normal bulunan değerler metastaz olmadığını göstermez. Erişkinde 500ng/ml nin üzerindeki AF değerleri hepatoma varlığının güçlü bir göstergesidir. Normalin üst sınırının 100 katından fazla artışın hepatoma varlığı yönünden duyarlılığı %60, özgüllüğü %100 dür. Hepatoma vakalarının %30 dan azında AF seviyesi kronik hepatitlerde görülebilecek seviyelerde, normalin 4 katını geçmeyecek ölçüde yükselmiş olabilir. Elektroforetik incelemede serum GGT hepatoma spesifik bandının (HSBs I',II,II') >5,5U/L olmasının duyarlılığı %85, özgüllüğü %97 dir. AF seviyesi ile tümörün büyüklüğü arasında bir ilişki yoktur.
- **Hematolojik testler:** Eritrosit sedimantasyonu ve lökosit sayısı artabilir. Anemi sıklıkla bulunur, nadiren polisitemi görülebilir. Hepatoma nedeniyle kaybedilen vakaların %20 den azında hemokromatoz bulunur.
- **Seroloji:** Viral hepatit markerleri sıklıkla pozitif bulunur.

- **Tümör markerleri:** Serum CEA seviyesi genellikle normaldir. Kolanjiokarsinomlu hastalarda ve karaciğer içi safra yolu taşı bulunan hastalarda safradaki CEA seviyesi artarken, benign safra yolu darlıklarında, koledokal kistlerde ve sklerozan kolanjitte artış izlenmez. Serum seviyesi hastalığın ilerlemesi ile yükselir ve tümörün rezeksiyonu sonrasında düşer.
- **Değerlendirme**
  - Altta yatan hastalık nedeniyle laboratuvar bulgularında progresiv tarzda ve aniden ortaya çıkan bozulma görülür (AF, LDH, AST ve bilüribin seviyelerinde artış vb.)
  - Wilson hastalığına bağlı karaciğer sirozunda hepatoma gelişme sıklığı göreceli olarak düşüktür
  - Hepatik ven (Budd-Chiari sendromu), portal ven veya inferior vena kava tıkanmasına bağlı laboratuar bulguları ortaya çıkabilir.



Şekil 6-6. Hepatomegalinin değerlendirilmesinde algoritm (Beden muayenesinde veya görüntüleme yöntemlerinde karaciğerin vertikal uzunluğu 12cm i geçtiğinde). ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; BT,bilgisaralı tomografi; INR, international normalized ratio; NASH, nonalkolikl steatohepatit; PZ, prothrombin zamanı

SARILIK (BKZ. HEPATOMEGALİ)

➢ Genel bakış

- Sarılık (ikter) deri, sklera ve mukozaların sarı renk almasıdır ve safra pigmenti atılımında artış oluşturan durumlarla birlikte bulunur.
- Fizyoloji
  - Bilüribin yapımının metabolize edilme ve atılma hızını geçmesi halinde bilüribin birikimi olur ve serum seviyesi artar.
  - Kan dolaşımına aşırı miktarda bilüribin geçmesi veya bilüribinin hepatositlere girişi, metabolize edilmesi ve atılımı arasındaki dengenin bozulması vücutta aşırı miktarda bilüribin birikimine neden olarak sarılığa yol açar.
  - Serum bilüribin düzeyi 2-2,5mg/dl yi geçtiğinde sarılık klinik olarak saptanabilir. Elastinin bilüribine yüksek afinitesi nedeniyle sarılık önce elastin içeriği yüksek olan sklerada ortaya çıkar ve skleral ikter generalize sarılıktan daha duyarlı bir bulgudur.
- Bilüribin metabolizması
  - Ankonjüge (indirekt) bilüribin. Normal kişilerde serum bilüribininin %90 dan fazlası ankonjuge bilüribin halindedir ve dolaşımda albumine bağlı olarak bulunur. İndirekt bilüribin böbreklerden süzülmez ve idrara çıkmaz.
  - Konjüge (direkt) bilüribin. Serum bilüribinin kalan kısmı konjüge bilüribindir (esas olarak glukoronid şeklinde). Suda erir ve böbreklerden süzülebildiği için idrara çıkar.
- Hepatik faz. Bilüribinin hepatik metabolizmasının üç fazı bulunur; tutulum, konjügasyon ve atılım.
  - Tutulum fazı (uptake): Albümine bağlanmış olarak hepatosit membranına gelen ankonjüge biluribin burada albüminden ayrıldıktan sonra difüzyon veya transport yoluyla hepatosite alınır.
  - Konjügasyon fazı: Hepatosite alınan bilüribin iki basamakta konjugasyona uğrar. Glukoronil transferaz tarafından katalize edilen bu işlem endoplazmik retikulumda gerçekleşir ve bilüribin glukoronid oluşur.
  - Atılım fazı: Konjüge bilüribinin hepatositten safra yollarına atılımı enerjiye bağımlı olarak gerçekleşir. Bu faz hız sınırlayıcı basamaktır. Obstrüksiyon veya ekskresyon kusuru nedeniyle atılım fazı bozulduğunda hepatosit içinde biriken konjuge bilüribin hepatik sinüzoidler yoluyla kan dolaşımına geçer.
  - İntestinal faz: Safraya atılan konjüge bilüribin duodenuma geçer. Bilüribin barsak mukozasından emilmez. Barsakta değişmeden dışkı ile atılır veya barsaktaki bakteriler tarafından metabolize edilerek ürobilinojene dönüşür. Ürobilinojen barsaklardan emilir, küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edilir, kalan kısmı ise hepatik ven ile sistemik dolaşıma katılarak böbreklerden atılır.

➢ Sarılıkta ayırıcı tanı (Tablo 6-7)

Ekstrahepatik biliyer tıkanma:

Anamnez, beden muayenesi ve temel laboratuvar testleri teşhiste %90-95 lik bir sensitiviteye sahiptir. Bununla birlikte bu tür bir yaklaşımın spesivitesi %76 dır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin ilave edilmesiyle spesivite %98 e çıkar.

Teşhis koyulan hastaların %40 ında sarılık bulunur.

Safra yollarında tam tıkanma varlığında akolik dışkı görülür ve idrarda ürobilinojen çıkmaz (bkz. Pankreas kanseri, akut karın).

Ekstrahepatik biliyer tıkanması olan hastalarda AF düzeyinin normalin 2-3 katı yükselmesi beklenir. AF düzeyinin yükselmemesi alışılmadık bir durumdur. Transaminaz değerleri genellikle 300U/L nin altındadır.

İntrahepatik kolestaz: Primer biliyer sirozu ve granülomatöz hepatiti olan hastalarda yüksek bilüribin seviyeleri görülebildiğinden ayırıcı tanıda intrahepatik etyolojiler düşünülmelidir.

Bu guruptaki hastalıklar mekanik obstrüksiyon kanıtlarının olmadığı ve mevcut tablonun sadece hepatosellüler hasarla açıklanamadığı durumlarda akla gelmelidir. Herediter veya edinsel enzim fonksiyon bozuklukları veya eksiklikleri, infiltratif hastalıklar ve ilaçlar bunlar arasında sayılabilir.

İntrahepatik kolestaz teşhisi klinik bulgular ve ultrasonografi ve/veya BT de obstrüksiyon bulgularının olmamasıyla %95 lik bir duyarlılıkla koyulabilir. Ekstrahepatik tıkanma bulguları güçlü olmayan hastalarda ekstrahepatik safra yollarının incelenmesi amacıyla ilave araştırma yapılmasına gerek yoktur.

HİPERBİLÜRÜBİNEMİ

Ankonjuge hiperbilürübinemi

➢ Ankonjuge (indirekt) hiperbilüribinemi nedenleri

- Eritrosit yıkımının artması
  - İzoimmünizasyon (Rh, ABO ve diğer kan gurubu uyuşmazlıkları)
  - Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD, pirüvat, heksokinaz eksiklikleri, konjenital eritropoietik porfiri ve alfa ve gama talasemiler vb.)
- Eritrositlerin yapısal bozuklukları (herediter sferositoz, herediter eliptositoz, infantil piknositoz vb.)
- Yeni doğanın fizyolojik hemolizi
  - Enfeksiyonlar (viral, bakteriyel ve protozoal)
  - Konjenital nedenler
  - Ekstravasküler kan birikimi (subdural hematom, ekimoz, hemanjiomlar vb.)
  - Eritrositoz (maternal-fötal veya ikizler arasında kan transfüzyonu, göbek kordonunun geç bağlanması vb.)

➢ Tavsiye edilen laboratuvar incelemeleri

- Bu testler sarılıklı hastada muhtemel etyolojinin saptanmasında faydalı oldukları kanıtlanmış testlerdir. Böyle bir yaklaşımla klinisyen sarılığın önde gelen nedenlerini güvenilir bir doğrulukla belirleyebilir.
- İllk yapılacak test total bilüribin ve bilüribin fraksiyonlarının ölçümüdür. Bu ölçümler klinisyene aşırı bilüribin üretimi (hemoliz vb.), yetersiz konjügasyon (indirekt / ankonjüge bilüribin yüksekliği) veya yetersiz atılım (direkt / konjüge bilüribin) gibi sarılığa yol açabilecek farklı mekanizmalardan hangisinin sorumlu olduğunun anlaşılması konusunda yardımcı olur.
- Transaminzalarla orantısız bir şekilde artış gösteren alkalen fosfataz düzeyi intrahepatik veya ekstrahepatik kolestazın varlığını destekleyen bir bulgudur.
- Sarılıklı bir hastada transaminaz seviyelerindeki artışın belirgin olması hepatosellüler etyolojiyi düşündürür.
- Tam kan sayımı tanıda belirgin olarak yardımcı olabilir;

- Anemi (hemoliz, kanama), bkz. Bölüm 10, hematolojik hastalıklar
- Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (mikrositoz demir eksikliğini, makrositoz kronik karaciğer hastalığı veya inefektif eritropoezi, gastrointestinal maligniteyi destekler)
- Trombositopeni (portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm, sepsis, otoimmun hastalıklar, kemik iliği baskılanması [alkol])
- Retikülositoz (hemoliz), bkz. bölüm 10, hematolojik hastalıklar.

- İdrar tahlili bilüribinüri ve ürobilinojenüri hakkında bilgi verir ve pratikte diğer incelemelerin yanında az da olsa tanıya katkıda bulunabilir.
  - İdrarda ürobilinojen varlığı tam (komplet) biliyer tıkanma olasılığını uzaklaştıran bir bulgudur. Ürobilinojen barsağa geçen bilüribindir (enterohepatik metabolizma).
  - Diğer yandan, idrarda bilüribin varlığı konjügasyonun gerçekleştiğini gösterir.
- Sarılıklı hastada koagülasyon testleri genellikle iki konuda yardımcı olur;
  - İnvaziv bir girişim yapılması gerektiğinde kanama riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.
  - Sarılıkla başvuran bir hastada protrombin zamanı uzamışsa ve koagülopatiye neden olabilecek başka bir neden yoksa bu durum kronik karaciğer hastalığı varlığını ve hepatosellüler etyolojiyi destekler.
- Anamnez ve beden muayenesinde ekstrahepatik tıkanma varlığından şüphelenilen olgularda serum amilazı ölçülmelidir.

➢ Görüntüleme yöntemleri

- Ana safra yolu tıkanmalarının yaklaşık %25-40 ı ultrasonografi ve BT de gözden kaçabilmekle birlikte, intrahepatik kolestaz veya hepatosellüler etyolojiden şüphenildiğinde genellikle bu noninvaziv yöntmelerden herhangi biri kullanılır.
- Ultrasonografi: Tıkanma sarılığının değerlendirilmesinde kullanılabilecek invaziv ve pahalı olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Safra yollarında genişleme görülmesi safra yollarında bir tıkanma olduğunu gösterir.
  - Duyarlılığı %55-93, özgüllüğü %73-96 dır.
  - Yanlış negatif sonuç genellikle iki nedene bağlıdır;
  - Safra yollarının görüntülenememesi (genellike barsaklarda aşırı gaz varlığına bağlıdır)
  - Tıkanma olmasına rağmen safra yollarında genişleme olmaması
  - Pahalı olmaması ve radyasyon içermemesi nedeniyle genellikle teşhiste ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir.
- BT safra yollarındaki tıkanmanın gösterilmesindeki duyarlılığı (%74-96) ve özgüllüğü (%90-94) ultrasonografiye göre biraz daha fazla olan bir görüntüleme yöntemidir.
  - Ultrasonografiyle karşılaştırıldığında BT de obstrüksiyonun yeri ve nedeninin saptanma olasılığı daha yüksektir.
  - Bir neoplazm varlığında BT evreleme hakkında da bilgi verebilir.
  - Kitlesel lezyon varlığından şüphelenilen hastalarda (malignite, apse vb.) veya teknik yetersizlik nedeniyle ultrasonografi yetersiz kaldığında BT tercih edilir.
- Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTC): Bu tekniğin başarı oranı yaklaşık %90-99 civarındadır. Major komplikasyon görülme sıklığının yüksek olması (%3-5) ve günümüzde daha çok ERCP nin tercih edilmesi nedeniyle fazla tercih edilen bir yöntem değildir. ERCP, PTK den daha az komplikasyon oranına sahiptir ve daha değişik terapötik uygulamaların yapılmasına imkan verir (taş çıkarılması, stent yerleştirilmesi vb.).

- Bu test ekstrahepatik tıkanma olasılığı yüksek olan hastalarda tercih edilir (yeni geçirilmiş biliyer cerrahi girişim, muayenede ele gelen safra kesesi, ateş veya ağrı, pankreatit vb. varlığı).
- Primer amaç palyasyon olduğunda ERCP daha uygun bir yaklaşımdır.
- Manyetik rezonans kolanjiopankretografi (MRCP) pankreas ve safra yollarınını görüntülenmesinde kullanılan, bu amaçla kullanılan diğer invaziv yöntemlerle elde edilenlere benzer görüntüler verebilen bir radyolojik tekniktir. Teşhisdeki doğruluk oranı ERCP gibidir.
- MRCP nin, iyotlu kontrast madde alerjisi ve geçirilmiş ameliyatlar veya konjenital anomaliler nedeniyle anatomik yapısı değişik olan hastalarda özellikle tercih edilmesi gerekir.
- MRCP ile karşılaştırıldığında ERCP, terapötik uygulamalara, ampulla ve çevre yapıların direkt olarak görülebilmesine, biyopsi alınabilmesine ve EUS yapılabilmesine imkan vermesi gibi değişik avantajlara sahiptir.

TABLO 6-7. Sarılıkta ayırıcı tanı

Konjüge (direkt) hiperbilüribinemi

-Hepatosellüler sarılık
- Hepatit virusleri
- Toksin veya ilaçlar (alkol)
- Siroz
- İskemi

-Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon
- Koledokolithiasis
- Kolanjit
- Pankreatit (bkz. karın ağrısı)
- Sklerozan kolanjit
- HIV kolanjiopatisi
- Biliyer darlık ve kistler
- Malignite
  -Pankreas (bkz. karın ağrısı)
  -Ampuller karsinom
  -Kolanjiokarsinom
  -Metastatik tümörler

-İntrahepatik kolestaz
- Apse
- Tümör
- Primer biliyer siroz
- Gebeliğin kolestatik sarılığı
- Dubin-Johnson sendromu
- Rotor sendromu
- Benign rekürran intrahepatik kolestaz (Byler hastalığı)
- Sepsis
- Infiltratif hastalıklar
  -Sarkoidoz
  -Amiloidoz

Ankonjuge (indirekt) hiperbilüribinemi

-Hemoliz
-Gilbert ssendromu
-Ineffektif eritropoez
-Hematom rezorpsiyonu

SARILIKLA BİRLİKTE OLAN HASTALIKLAR

KONJÜGE HİPERBİLÜRİBİNEMİ / HEPATOSELLÜLER SARILIK

Karaciğer sirozu

➢ Laboratuvar bulguları

- **Bilüribin:** Serum seviyesi sıklıkla artmıştır. Bilüribin düzeyindeki dalgalanmalar karaciğerdeki hasarın artışı ve azalışını yansıtabilir (tekrar alkole başlamak vb.). Kolanjiolitik tipte siroz olmadıkça genellikle ankonjuge (indirekt) bilüribin artışı görülür. Postnekrotik sirozda daha yüksek ve stabil bilüribin değerleri izlenirken Laennec sirozunda daha düşük ve dalgalanmalar gösteren değerler saptanır. Terminal sarılık devamlı karakterde ve şiddetli olabilir. İdrarda bilüribin artmıştır, ürobilinojen normal veya artmış olabilir.
- **AST:** Vakaların %65-75 inde AST (<300Ü/L), %50 sinde de ALT (<200Ü/L) düzeyi artmıştır. Transaminaz düzeyleri karaciğerdeki hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir (karaciğerde parenkim hücre nekrozu vb.).
- **AF:** Hastaların %40-50 sinde serum AF seviyesi artmıştır.
- **Total protein:** Genellikle normal veya azalmıştır. Serum albümin düzeyi karaciğerdeki parenkim hücrelerinin fonksiyonu ile paralellik gösterdiğinden karaciğer hastalığının takibinde kullanılabilir ancak bazı hallerde belirgin karaciğer hasarı varlığında bile albumin seviyesi normal bulunabilir. Düşük albümin asit veya kanama gelişebileceğini yansıtan bir bulgu olabilir. Serum globulin düzeyi genellilkle artmıştır (özellikle gamma globulin), bu artış inflamasyonu yansıtır ve inflamasyonun şiddetiyle paralellik gösterir. Globulin düzeyindeki artış, özellikle kronik viral hepatitte ve posthepatik sirozda total protein düzeyinin artmasına neden olabilir.
- **Total kolesterol:** Normal veya azalmıştır. Hastalığın şiddetindeki artışa paralel olarak kolesterol, HDL ve LDL düzeylerindeki azalmalar daha belirgin hale gelir. Azalma kronik aktif hepatitte olduğundan daha belirgindir. LDL düzeyi prognoz tayininde ve transplantasyon için hasta seçiminde yardımcı olabilir. Azalmış esterler parenkim hastalığının şiddetli olduğunun göstergesidir.
- **Diğer temel laboratuar bulguları:** Serum üre seviyesi sıklıkla düşüktür (<10mg), gastrointestinal kanama olduğunda yükselir. Ürik asit genellikle artmıştır. Elektrolit ve asit baz dengesi genellikle bozulmuş olup malnütrisyon, dehidratasyon, kanama, metabolik asidoz ve respiratuar asidoz gibi birlikte bulunabilecek değişik koşulların varlığını yansıtır. Asitle birlikte olan sirozda böbreklerden su ve tuz retansiyonunun artması nedeniyle dilüsyonel hiponatremi oluşur. Karaciğer komasında, sirozda ve portokaval şant sonrasında kan amonyak düzeyi yükselir.
- **Hematolojik testler:** Aktif sirozda lökosit sayısı genellikle normaldir, masiv nekrozda, kanamada artabilir (<50.000/mm^3), hipersplenizmde azalır. Anemi, artmış kan volümü ve artmış eritrosit yıkımını yansıtır. Şiddetli anemi varlığında hastalar gastrointestinal kanama, folat eksikliği ve hemoliz yönünden araştırılmalıdır.

BOS (Beyin omurilik sıvısı) bulguları: Beyin amonyak düzeyini gösteren **glutamin** artışı dışında BOS bulguları normaldir. BOS daki glutamin düzeyinin 35mg/dl den fazla olması hemen her zaman hepatik ensafalopatiyle birliktedir (normali 20mg/dl). BOS glutamin düzeyi koma derinliği ile korelasyon gösterir ve kan amonyak seviyesine göre daha duyarlıdır.

Değerlendirme:

- Bkz Tablo 6-8 ve 6-9.
- Laboratuvar bulguları komplikasyonlara ve/veya hastalık sonrası sekellere bağlıdır.
- Uzamış protrombin zamanı gibi koagülasyon mekanizmalarındaki bozukluklar (parenteral K vitamini tedavisiyle obstrüktif sarılıkta sağlanan düzelme sirozda görülmez). Trombosit ve/veya fibrinojen azalmasına bağlı olarak hastaların %40 ında kanama zamanı uzamıştır.
- Hepatik ensefalopati (karaciğer yetersizliği veya portosistemik şantı olan hastalarda ortaya çıkan nörolojik ve mental anormallikler). Teşhis klinik bulgularla koyulur. Karakteristik laboratuvar bulguları tanıyı destekler ancak spesifik değildir.
- Bkz Tablo 6-10.
- Serum albümininde azalma, globülinlerde artma, AST/ALT >1 olması, bilüribin artışı (özellikle ankonjuge bilüribin), protrombin zamanında uzama ve trombosit sayısında azalma siroza dönüşümü gösteren laboratuar bulgularıdır.

TABLO 6-8. Karaciğer hastalığı nedenleri ve eşlik eden durumlar

Neden olan hastalığa ve eşlik eden duruma bağlı laboratuvar bulguları	ABD de sıklık
Alkolizm	%60-70
Biliyer hastalıklar (primer biliyer siroz, sklerozan kolanjit vb.)	%5-10
Kriptojenik	%10-15
Kronik viral hepatit [HBV (HDV + veya – olabilir), HCV]	%10
Hemokromatoz	%5
Wilson hastalığı	Seyrek
$Alfa_1$-antitripsin eksikliği	Seyrek
Atoimmun hepatit	
Mukovisidoz	
Glikojen depo hastalığı	
Galaktozemi	
Porfiri	
Früktoz intoleransı	
Tirozinozis	
Enfeksiyon (konjenital sifilis, schistosomiasis vb.)	
Gaucher hastalığı	
Ülseratif kolit	
Osler-Weber-Rendu hastalığı	
Hepatik ven akımında obstrüksiyon (Budd-Chiari sesndromu, venooklüziv hasyalık, konjestif kalp yetersizliği vb.)	

İNFEKSİYÖZ HASTALIKLAR: VİRAL HEPATİT

➢ Tanımlama

Karaciğerin klinik olarak önemli viral feksiyonlarının büyük bir çoğunluğuna beş hepatit virüsü neden olur; HAV, HBV, HCV, HDV ve HEV. Bir DNA virüsü olan HBV dışında diğerleri RNA virüsleridir. Bu virüslerin tümü akut hepatit oluşturabilirken sadece HBV, HCV ve HDV kronik hepatite yol açabilirler. İki hepatit virüsüyle birlikte enfeksiyon (koenfeksiyon) veya daha önceden var olan kronik karaciğer hastalığı üzerine eklenen farklı bir hepatit virüs enfeksiyonu (süperenfeksiyon) daha şiddetli bir hepatit tablosu oluşturur (Tablo 6-11). Sistemik veya lokalize enfeksiyon oluşturan diğer virüsler veya enfeksiyon ajanları karaciğer enfeksiyonuna yol açabilirler. Herpesvirüs (HCV, CMV,EBV), kızamık, tüberküloz, amebiasis

ve leişmanyaz bunlar arasında sayılabilir (bu enfeksiyonların ayrıca anlatılığı bölüme bakınız). Değişik hepatotoksinler, otoimmun hastalıklar ve diğer başka hastalıklar klinik olarak viral hepatitlere benzer bir hepatit oluşturabilirler.

➢ Laboratuvar bulguları

- Serum ALT ve AST seviyelerindeki yükselme akut viral hepatitin en erken görülen laboratuar bulgusudur ve tipik olarak bilüribin seviyesindeki yükselmeden daha önce ortaya çıkar. Akut hastalıkta tipik olarak ALT yükselmesi AST den fazladır. Aminotransferaz düzeyleri sıklıkla 1000U/L nin üzerine çıkar. Aminotransferaz seviyesindeki artışın düzeyi ile karaciğerdeki hasarın şiddeti ve prognozu arasında bir ilişki yoktur. Total bilüribin düzeyi 5-20mg/dl a yükselebilir. AF normal veya hafif yükselmiş olabilir.
- Kan sayımında hafif nötropeni ve sıklıkla atipik formda olan lenfositlerden oluşan rölatif lenfositoz görülür. Serum globulin normal veya hafif artmıştır. Şiddetli karaciğer hastalığında albümin ve koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalmaya bağlı hipoalbuminemi ve protrombin zamanında uzama görülebilir.

➢ Hastalık belirtileri

- Viral hepatitler değişik klinik bulgular gösterebilirler. Rutin biyokimyasal incelemeler ve klinik bulgularla farklı viral hepatitlerin ayrımı mümkün olmadığından serolojik testlere ihtiyaç duyulur. Hepatit virüsü enfeksiyonlarında aşağıdaki klinik fazlar görülür;
  - Prodrom
  - Akut karaciğer hasarı (ikterik, nonikterik, kolanjiolitik, akut karaciğer yetersizliği)
  - Post-akut dönem (Rezolüsyon ve kronik enfeksiyon, hepatosellüler karsinom)

➢ Prodromal dönem

- Virüse özel inkübasyon peryodundan sonra hastada hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, çabuk yorulma ve artralji gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkabilir. İştahsızlık, bulantı ve kusma sık olarak görülür ve genellikle epigastrium veya sağ üst kadranda hissedilen karın ağrısı ile birliktedir.
- Prodromal semptomlar tipik olarak akut karaciğer hastalığı bulgularının ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce ortaya çıkar. İdrar rengi klinik sarılık oluşmadan önce koyulaşabilir. HAV ve HEV enfeksiyonunda akolik dışkı görülebilir.
- Prodrom döneminde;
  - Serumda spesifik serolojik markerler belirir (bkz. Şekil 6-7).
  - Klinik sarılık ortaya çıkmadan hemen önce idrarda ürobilinojen ve serum total bilüribin düzeyi artar.
  - Serum AST ve ALT düzeyi prodromal dönemde artar ve sarılığın ortaya çıkmasıyla çok yüksek seviyelere çıkar (>500U/L).
  - Eritrosit sedimantasyon hızı normaldir.
  - Ateşin ortaya çıkması ile birlikte lökopeni (lenfopeni ve nötropeni) oluşabilir ve bunu rölatif lenfositoz ve monositoz izler. Plazma hücreleri ve atipik lenfositler (total lenfositlerin <%10) görülebilir.

Akut hepatit

- Akut hepatit ikterik veya anikterik olabilir. Akut HCV enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğu ve çocuklardaki HAV ve HBV enfeksiyonları genellikle anikterik seyreder.

Prodomal semptomlar bilüribin seviyesideki yükselme ve sarılığın ortaya çıkmasıyla hafifler.

- Asemptomatik: Hepatit virüsü ile enfekte olan birçok hasta klinik olarak asemptomatik kalabilir veya hafif veya geçici semptomlar gösterebilir. Bu hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görüldüğünde viral hepatitten şüphelenilmelidir.
- Semptomatik, ikterik:
  - Hastada sarılık gelişir. Sarılığın anlaşılmasında sklera en duyarlı bölgedir. Karaciğer fonksiyon testleri karaciğer parenkim hücre hasarını gösterir. Erken dönemde serum bilüribininin %50-75 i konjüge bilüribindir, zamanla ankonjüge bilüribin daha yüksek hale gelir. Akut heatitte aminotransferazlardaki artış belirgindir ve ALT artışı AST den daha fazladır. LDH hafifçe artabilir. Sarılığın ortaya çıkmasından birkaç gün sonra AST ve ALT seviyeleri hızla düşer ve enfeksiyonunun rezolüsyonundan sonra 2-5 haftada normale döner.
  - Diğer karaciğer fonksiyon testleri hastalığın şiddetine bağlı olmak üzere genellikle anormaldir (bilüribinüri, anormal serum protein elektroforezi, alkalen fosfataz vb.). Serum kolesterol / ester oranı erken dönemde düşer, serum kolesterol düzeyi sadece şiddetli hastalık varlığında azalır. Hafif hastalıkta serum fosfolipidleri artar ancak şiddetli hepatitte azalır. Şiddetli hepatitte plazma A vitamini düzeyi azalır. Erken ikterik dönemde artan idrar ürobilinojeni hastalığın yerleşmesiyle günler ve haftalar içinde azalarak hem idrarda hem de dışkıda ürobilinojen atılımı azalır.
- Semptomatik,anikterik: Laboratuvar bulguları ikterik tipte olduğu gibidir ancak testlerdeki anormallik daha az belirgindir ve bilüribin seviyesinde artış görülmez veya hafif artış olabilir.

- Viral hepatitin akut dönemi sıklıkla bazı nonpesifik laboratuvar bulgularıyla birliktedir. Eritrosit sedimantasyon hızı artabilir ve iyileşme döneminde normale döner. Serum demiri sıklıkla yükselmiştir. İdrar tahlilinde silindirüri ve daha nadiren albüminüri görülebilir. Böbrek konsantrasyon yeteneği azalmış olabilir.
- Kolanjiolitik hepatit: Akut hepatite benzer, fakat tıkanma bulguları daha belirgin (serum AF ve konjüge bilüribin seviyelerinde artış vb.), parenkim hasarını gösteren testlerdeki yükselmeler ise daha az belirgindir (örneğin, AST artışı normalin 3-6 katı olabilir).
- Akut fulminan hepatit / Akut karaciğer yetersizliği (AKY):
- Akut karaciğer yetersizliği karaciğer fonksiyonlarındaki yetersizlikle birlikte bulunur. Hasta hepatik ensefalopati ve karaciğerin sentez fonksiyonunda bozuklukla başvurur. Ensefalopatinin derecesi hafif dalgınlık ve konfüzyondan devamlı uyku hali ve komaya kadar değişik şiddette olabilir. Sentez fonksiyonundaki bozukluk genellikle koagülopati ile kendini gösterir. Çoklu organ yetersizliği gelişebilir. Tipik olarak asit bulunur. Bakteriyel süperenfeksiyon (streptokok ve S.aureus) oluşabilir.
- AKY, HBV ve HDV gibi iki farklı hepatit virüsü ile oluşan enfeksiyonda (koenfeksiyon) veya varolan karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan farlı virüse bağlı viral hepatitte (süperenfeksiyon) daha sık görülür. AKY nin en sık görülen nedeni HBV enfeksiyonudur (erişkinlerin %1-3 ü). HAV ne bağlı AKY sadece erişkinlerde ortaya çıkar ve 60 yaş üzerinde HAV enfeksiyonu geçiren erişkinlerin %1,8 inde görülebilir. Gebe kadınlar dışında HEV enfeksiyonuna bağlı AKY nadirdir. HEV enfeksiyonu geçiren gebe kadınların %20 ye varabilen bir kısmında AKY gelişebilir. HCV enfeksiyonunda AKY gelişmesi yok denecek kadar nadirdir.

TABLO 6-9. Sarılığa yol açabilecek değişik mekanizmaların ayırıcı özellikleri			
	Kolestaz	Hepatosellüler	Infiltrasyon
Hastalık	Koledok taşı	Akut viral hepatit	Metastatik tümör, Granülomlar, amiloidoz
	İlaçlar		
Serum bilirubin	6-20 mg/dL*	4-8 mg/dL	Genellikle <4 mg/dL, sıklıkla normal*
AST, ALT (U/mL)	Hafifçe artabilir (<200)	Sıklıkla belirgin artar (500-1000)	Hafifçe artmış olabilir, <100
Serum AF	Normalin 3-5 katı artış	Normalin 1-2 katı artış	Normalin 2-4 katı artış
Prothrombin zamanı	Kronik hastalıkta uzar	Şiddetli hastalık varlığında uzar	Normal
Parenteral K vitaminine cevap	Var	Yok	

*Koledok taşında serum bilirubinin >10 mg/dL üzerine çıkması nadirdir, bu durum genellikle kanseri düşündürür
Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu olan hastaların %15 inde serum AF seviyesi normalin 3 katından düşüktür, bu durum özellikle tam olmayan ve benign hastalıklara bağlı tıkanmada görülür. Biliyer obstrüksiyonda ve karaciğer kanserinde seyrek olarak AST ve LDH seviyelerinde belirgin artışlar görülebilir.

- AKY sistemik HCV enfeksiyonunun seyrinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. AKY de mortalite yüksektir ancak hasta hayatta kaldığında tüm hastalarda biyokimyasal ve histolojik tam düzelme görülür.
- Karaciğer yetersizliğinin klinik bulgularına ilave olarak anlamlı laboratuvar anormalikleri sık olarak ortaya çıkar:
  - Hastanın durumu kötüleştikçe HBsAg ve HBeAg titreleri düşer ve kaybolur.
  - Serum bilüribini ilerleyici bir artış gösterir ve çok yüksek düzeylere ulaşabilir.
  - Serum AST ve ALT seviyeleri artmıştır ancak terminal dönemde hızlı bir düşüş görülebilir, serum AF ve GGT düzeyleri artmış olabilir.
  - Serum kolesterol ve kolesterol esterleri belirgin olarak azalmıştır.
  - Albümin ve total protein düzeyi azalmıştır.
  - Kanda amonyak seviyesi atmıştır.
  - Hematolojik anormallikler bulunabilir
  - DIC bulguları sık olarak görülür;
    - Faktör II,V,VII,IX ve X un azalması PT ve aPTT nin uzamasına neden olur.
    - Antitrombin III azalmıştır.
    - Hastaların 2/3 sinde trombosit sayısı 100.000/mm^3 altındadır.
    - Gastrointesinal sistemde daha fazla olmak üzere kanamalar.
- Metabolik belirteçler tipik olarak anormaldir;
  - Hipokalemi (erken dönemde) ve metabolik alkaloz
  - Respiratuar alkaloz
  - Laktik asidoz
  - Hiponatremi, hipofosfatemi
  - Hipoglisemi (hastaların yaklaşık %5 inde)
- Böbrek fonksiyon testleri bozulabilir. Hepatorenal sendrom gelişebilir.

Akut hepatit sonrası

- Rezolüsyon: Düzelme döneminde sistemik semptomlar geriler ve kaybolur. Karaciğer hassasiyeti ve labotaruvar bulguları bir müddet daha sürebilir. Tam klinik ve laboratuar düzelme HAV ve HEV enfeksiyonlarında 1-2 ay, kronik enfeksiyona dönüşüm göstermeyen HBV, HAV ve HEV enfeksiyonlarında ise 3-6 ay sonra görülür. HBV, HCV ve HDV kronik enfeksiyona dönüşüm gösterebilir. Akut HBV enfeksiyonunda iyileşme olasılığı aşikar enfeksiyonu olan hastalarda asemptomatik enfeksiyonu olanlara göre daha fazladır.
- Kronik enfeksiyon
  - Akut hepatit sonrasında klinik ve laboratuar bulgularının 6 aydan daha uzun süre devam etmesi kronik enfeksiyon için karakteristiktir. Kronik karaciğer enfeksiyonu HCV, HBV veya HBV+HDV ile gelişebilir. Klinik bulgular asemptomatik hastalıktan son dönem karaciğer hastalığına kadar değişkenlik gösterebilir. Belirti ve semptomlar karaciğerdeki hastalığın derecesine bağlı olarak alevlenmeler gösterebileceği gibi uzun süre değişkenlik göstermeyebilir. HCV, HBV ve HBV+HDV ye bağlı kronik hepatite siroz gelişebilir. Karaciğerdeki hasarın şiddetinde virüse ve konağa bağlı faktörler etkilidir. Konağa bağlı faktörler arasında eşlik eden diğer hastalıkların varlığı (özellikle karaciğerle ilgili), konağın immun yanıtı, alkol tüketimi ve diğer hepatotoksinlere maruz kalma sayılabilir.
  - Laboratuvar bulguları karaciğerdeki histolojik değişiklikleri tam olarak yansıtmayabilir. Transaminaz seviyelerindeki artış değişken olabilir. Hafif hastalıkta tipik olarak ALT seviyesindeki yükselme AST den fazladır. Bilüribin düzeyindeki artış ilerlemiş karaciğer hasarı ve sirozla birliktedir. İlerlemiş sirozda transaminaz oranı tersine dönerek AST seviyesi daha yüksek hale gelir. İlerlemiş kronik karaciğer hastalığıve sirozda karaciğerin sentez fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak koagülopati ve başka metabolik bozukluklar ortaya çıkar.
  - Hepatosellüer karsinom (HCC): HCC kronik viral hepatitin ciddi bir komplikasyonudur. Sirozu olan veya olmayan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda HCC gelişebilir. Genç yaşta virüsle enfekte olmak, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların varlığı (immunocomprimese hastalıklar) ve HDV koenfeksiyonu HCC gelişimi bakımından risk faktörleridir. HCV enfeksiyonunda da HCC görülebilir ancak HBV den farklı olarak bu durum sadece sirozlu hastalarda ortaya çıkar.

Hepatit virüsleri (Şekil 6-8)

- Hepatit virüs enfeksiyonun prodromal dönem belirtileri veya akut / kronik hepatit düşündüren bulguları olan vakalarda veya karaciğer fonksiyonlarında tesadüfen bozukluk saptanan hastalarda hepatit virüs enfeksiyonunundan şüphelenilebilir. Akut viral hepatitin gösterilmesinde kullanılabilecek sınırlı sayıda test mevcuttur:
  - Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)
  - Total hepatit B core antikoru (Anti-HBc-Total)
  - Hepatit B core antikoru-IgM (Anti-HBc-IgM)
  - Hepatit A antikoru- IgM (Anti-HAV-IgM)
  - Hepatit C antikoru (Anti-HCV)
  - Başlangıçta uygulanan testlerden elde edilen sonuçlar daha sonra yapılacak testlerin belirlenmesini sağlar. Hepatit olduğu şüphesi yüksek olan hastalarda pencere dönemine bağlı yanlış negatif sonuç alınmış olabileceği düşünülerek bir süre sonra testler tekrarlanmalıdır. Pencere dönemi, immün cevap gelişmeden önce, antijen seviyesinin

yüksek ancak antikor düzeyinin düşük olduğu aralığı gösterir (HBsAg pozitifleşmesinden anti-HBs oluşumuna kadar geçen süre gibi) (bkz. Şekil 6-7). HBV bulunmadığı gösterilen hastalarda HDV aranması için spesifik testlerin yapılmasına gerek yoktur. HEV nün endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü olmayan hastalar dışında HEV için spesifik testlerin yapılmasına genellikle ihtiyaç duyulmaz. Spesifik hepatit virüsleri ve teşhise yönelik testler bu bölümün sonunda verilmiştir.

- Enterik yolla geçen hepatit virüsleri. HAV ve HEV hemen her zaman enterik yolla (fekal-oral) bulaşan hepatit virüsleridir.

- **HAV**

  - HAV enfeksiyonu pikornavirüs ailesinden zarfsız ve tek sarmallı bir RNA virüsü tarafından oluşturulur ve dünyanın her tarafında görülebilir. Enfeksiyon genellikle çocuklarda ortaya çıkar. Sağlık önlemlerinin yetersiz olması, kontamine su kaynaklarının kullanımı ve kalabalık ailelerde yaşamak sayılabilecek risk faktörleridir. Enfeksiyon fekal-oral yolla direkt olarak veya kontamine gıdalarla indirekt olarak bulaşabilir.
  - HAV enfeksiyonu erişkinlerde genellikle semptomatik seyrederken çocukluk çağındaki enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Semptomatik enfeksiyonların büyük çoğunluğu 1-2 ay içinde düzelir. Nadir görülen kolestatik form daha uzun süre semptomatik kalabilir ancak sonunda tam düzelme oluşur.
  - Virüsün dışkıda atılımı prodromal dönemin sonlarına doğru başlar ve yine bu dönemde serumda antiHAV-IgM ortaya çıkar. Kanda antiHAV IgM 6-12 ay kadar saptanabilir. 3. ay sonrasında kanda IgM düzeyi düşmeye başlarken antiHAV-IgG seviyesi artmaya başlar. AntiHAV-IgG kanda ömür boyu saptanabilir. HAV enfeksiyonunda akut karaciğer yetersizliği görülmesi çok nadirdir (%0,1). HAV enfeksiyonunda kronikleşme olmaz.

- **HAV teşhisi**

  - Anti HAV-IgM pozitif: Akut enfeksiyon
  - Anti HAV-IgM vakaların %99 undan fazlasında semptomlarla birlikte ortaya çıkar ve ilk ayda en yüksek seviyesine ulaşır. Ant HAV-IgM 12 ay içinde (genellikle 6 ayda) saptanamayacak düzeye iner.
  - Anti HAV-IgM varlığı yeni geçirilen akut HAV enfeksiyonunu destekleyen bir bulgudur. Teşhis amacıyla testin tekrarlanmasına gerek yoktur.
  - Serum bilüribin seviyesi normalin 5-10 katına kadar artış gösterebilir. Sarılık birkaç günden 3 aya kadar sürebilir. Sarılığın ortaya çıkmasından sonra genellikle bulaştırıcılık ortadan kalkar.
  - Serum AST ve ALT seviyeleri artar (>100U/L) ve bu artış 1-3 hafta kadar sürer.
  - Rölatif lenfositoz sık olarak görülür
  - Anti HAV-IgG pozitif: Geçirilmiş enfeksiyon
  - Anti HAV –IgG akut HAV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra genellikle kanda yaşam boyu saptanır ve geçirilmiş HAV enfeksiyonuna karşı kazanılmış olan bağışıklığı gösterir.
  - Anti HAV total içinde enfeksiyonun evresine bağlı olarak IgG veya IgM daha fazla olabilir. Anti HAV total negatif olması akut HAV enfeksiyonu olasılığını uzaklaştıran güçlü bir bulgudur ancak yakın zamanda ve eskiden geçirilmiş enfeksiyon ayrımının yapılmasında yardımcı değildir. Anti HAV total ölçümü (minimum saptama düzeyi 100U/ml) HAV aşılaması sonrasında koruyucu antikor oluşumunun kontrolünde yardımcı olmayabilir (minimum koruyucu antikor seviyesi <10mu/ml).
  - Akut HAV enfeksiyonunda nonspesifik IgM yükselmesi sık olarak görülür.

・**HEV**

・HEV enfeksiyonu calcivirüs ailesinden zarfsız ve tek sarmallı bir RNA virüsü tarafından oluşturulur ve klinik olarak HAV enfeksiyonuna benzer. Enterik yolla bulaşır ve en çok genç erişkinlerde (20-40 yaş) görülür.

・HAV enfeksiyonuyla karşılaştırıldığında HEV enfeksiyonunda uzamış sarılık, halsizlik ve kaşıntı ile birlikte giden kolestatik form daha sık görülür (enfeksiyon süresi >3ay) ancak sonunda enfeksiyon tam olarak iyileşir. Genel olarak bakıldığında HEV enfeksiyonu geçiren hastaların %1-2 sinde akut karaciğer yetersizliği görülebilmesine rağmen gebe kadınlarda bu oran %10-20 civarındadır.

・**HEV teşhisi**

・Anti HEV-IgM pozitif: Akut enfeksiyon

・Anti HEV-IgG pozitif: Geçirilmiş enfeksiyon

・Endemik bölgere seyahat sorgulanmalıdır (Meksika, Hindistan, Afrika ve Rusya vb.)

・ Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan hepatit virüsleri. HBV, HCV ve HDV nin tümü kan yoluyla bulaşan virüslerdir ve genellikle derideki bir yara vb. lezyona temas sözkonusudur. Enfeksiyon perinatal / vertikal (özellikle HBV nün endemik olduğu bölgelerde) ve seksüel yolla (günümüzde en sık görülen bulaşma yoludur) bulaşabilir. Kan ve kan ürünlerinin virüs yönünden taranması sonucunda transfüzyon ve transplantasyonla bulaşma sıklığı belirgin ölçüde düşmüştür.

・**HBV** (bkz şekil 6-7 ve 6-9)

・ HBV hepadnavirüs ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve genellikle çocukları ve genç erişkinleri enfekte eder. Hastalık akut veya subklinik bir seyir gösterebilir. HBV enfeksiyonu akut enfeksiyonla ve değişik formlarda olabilen kronik enfeksiyonla birliktedir.

・ HBV nün değişik evreleri laboratuvar testleri ile ayırt edilebilir:

・Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) aktif hepatit B enfeksiyonunun en erken göstergesidir. HBsAg genellikle enfeksiyonun başlangıcıyla birlikte 27-41 gün içinde (14 gün kadar erken olabilir) kanda tesbit edilebilir. HBsAg transaminazların yükselmesinden 7-26 gün önce kanda tebit edilebilir ve transaminazlardaki yükselme ile birlikte en yüksek seviyeye ulaşır. Akut hastalık boyunca kanda görülmeye devam eder ve komplike olmamış HBV enfeksiyonunda semptomların kaybolmasından sonraki 12-20 hafta içinde kaybolur. HBsAg nin 6 aydan daha uzun bir süre serumda saptanması kronik enfeksiyonu veya kronik taşıyıcılığı gösterir. Hepatit B ye karşı aşılanma HBsAg pozitifliğine yol açmaz. Serum titrasyonunun klinik önemi yoktur. Bazı hastalarda kanda HBsAg saptanamaz ve bu durumda HBV enfeksiyonu varlığı anti HBc-IgM ile gösterilir.

・HBsAg yokluğunda HBsAg ye karşı antikor oluşumu (Anti-HBs) HBV enfeksiyonunun iyileştiğini, bulaştırıcılığın olmadığını ve HBV enfeksiyonuna karşı kalıcı bağışıklık geliştiğini gösterir. Anti-HBs kan transfüzyonu sonrasında ortaya çıkabilir (pasif transfer). Anti-HBs enfeksiyonu atlatan hastaların %80 inde bulunur. HBsAg nin kaybolması ve transaminazların normale dönmesinden sonra anti-HBs in ortaya çıkması haftalar alabilir ve bu durum 2-6 hafta kadar sürebilecek bir serolojik boşluk döneminin oluşmasına (window period) neden olduğundan enfeksiyonun anlaşılması için testlerin bir süre sonra tekrarlanması veya başka spesifik testlerin yapılması gerekebilir. Anti-HBs aşılama sonrasında oluşan yegane antikorudur ve varlığı virüse karşı bağışıklık kazanıldığını gösterir. Kas içine yapılacak 3 doz aşılama sonrasında erişkinlerin %95 inde antikor gelişir. Aşılanmış hastalarda zamanla antikor düzeyi (seroaktivite) azalabilir ancak enfeksiyona karşı immünite tipik olarak devam eder. Aşının belirleyici ‘a’

faktörünü kaybetmiş mutant virüsler (vaccine escape mutant) aşılanmış kişilerde anti-HBs pozitifleşmesine rağmen enfeksiyona neden olabilirler.

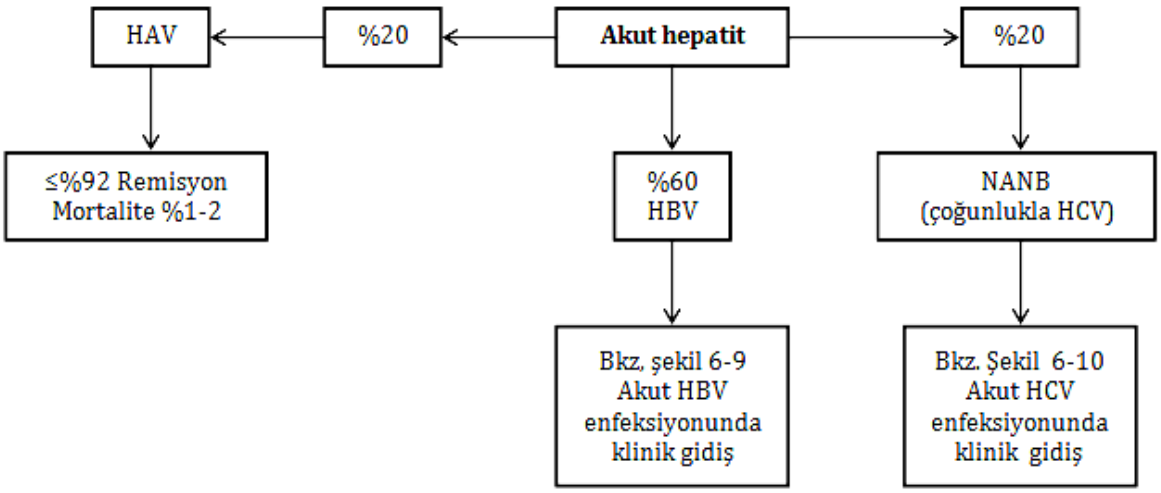
- Hepatit B e antijeni (HBeAg) varlığı bulaştırıcılığın yüksek olduğunu gösterir. HBeAg HBsAg den 1 hafta sonra ortaya çıkar ve akut enfeksiyonun iyileşmesi sırasında HBsAg nin negatifleşmesinden önce kaybolur. HBeAg dolaşımda HBsAg ve HBV varlığında saptanabilir. HBeAg hastalığın erken döneminde, biokimyasal değişikliklerin oluşmasından önce ortaya çıkar ve serum ALT düzeyi en yüksek seviyesine çıkmadan önce kaybolur. Komplike olmamış HBV enfeksiyonunda genellikle 3-6 hafta süreyle serumda tesbit edilir. Karaciğerdeki HBV çoğalımının bir göstergesidir. Gebelerde HBeAg pozitifliği doğum sırasında bebeğe vertikal geçiş olasılığının belirgin olarak arttığını gösteren güçlü bir risk faktörüdür (%90).
- HBeAg HBV enfeksiyonunda iyileşmenin tahmininde saptanmasında kullanabilir. HBeAg pozitifliğinin 20 haftadan uzun sürmesi kronik taşıyıcılığı ve muhtemelen kronik hepatitin gelişeceğini gösteren bir bulgudur. HBeAg ye karşı antikor (Anti-HBe) HBsAg nin kaybolmasından sonra ortaya çıkar ve yıllarca saptanabilir düzeyde kalır. Anti-HBe nin oluşması bulaşıtırıcılığın az olduğunu ve akut enfeksiyonun iyileşmesinden sonraki prognozun iyi olacağını gösteren bir bulgudur. HBsAg ve anti-HBs in yokluğunda anti-HBe ve anti-HBc nin pozitif olması yeni geçirilmiş (2-16 hafta) bir akut enfeksiyonu gösterir.
- HBV enfeksiyonundan sonra ilk ortaya çıkan antikor core antijenine karşı oluşan antikordur. Total ve IgM antikorlar tipik olarak HBsAg nin ortaya çıkmasından sonraki 4-10 hafta içinde tesbir edilmeye başlar. Anti-HBc total antikorlar yıllarca veya yaşam boyu kanda tesbit edilebilir. Kronik HBV enfeksiyonunda anti-HBc total ve HBsAg her zaman pozitif bulunurken anti-HBs saptanmaz.
- Anti-HBc IgM antikorlar HBV enfeksiyonuna karşı oluşan immun yanıtta en erken ortaya çıkan spesifik antikorlardır. Akut hastalık döneminde kısa bir süre yüksek titrede bulunabilir ve HBsAg ve anti-HBs in saptanabildiği dönemler arasında kalan pencere döneminde kullanılabilecek tek serolojik belirteçtir. İyileşme döneminde anti-HBc IgM seviyesi azalır. Yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösteren yegane test olduğundan akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrımında kullanılabilir. Bununla birlikte kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda alevlenme dönemlerinde anti-HBc-IgM pozitif bulunabileceğinden bu ayrım her zaman doğru olmayabilir. Serumda anti-HBc-IgM kaybolmadan anti-HBc-IgG ortaya çıkar ve ömür boyu saptanabilir.
- PCR ile HBV DNA saptanması aktif enfeksiyonun göstergesidir. HBV enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan en duyarlı ve özgül testtir ve diğer tüm belirteçler megatif olduğunda bile pozitif sonuç verir (bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar vb.). Kanda HBV DNA nın varlığı, HBeAg negatif olduğunda bile aktif virüs çoğalımının olduğunu gösterir (viral replikasyon). HBV DNA miktarı vücuttaki viral yükü gösterir ve prognozun tayininde veya tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA nın 100.000 kopya/ml (20.000U/ml) olması durumunda tedaviye başlanması tavsiye edilir. Tedaviye cevap alınan vakalarda HBV DNA düzeyi düşer. HBV DNA yüksek seviyelerde seyreden kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ($>10^5$kopya/ml) HCC ve siroz gelişme riski artmıştır.
- Akut HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik veya hafif semptomatik bir klinikle seyrederek 1-6 ay kadar sürer. Aminotransferaz seviyeleri normalin 10 katından fazla artış gösterir. HBsAg tedricen artarak yüksek seviyelere ulaşır ve öyle kalmaya devam eder, aynı zamanda HBeAg ortaya çıkar. Akut hastalıkta serum bilüribini genellikle

normaldir veya hafifçe artmış bulunabilir. Hastaların %10-20 sinde serum hastalığı, artrit, dermatit, glomerulonefrit ve vaskülit gibi immun kompleks birikimine bağlı hastalıklar görülebilir. Komplikasyon gelişmeyen akut HBV enfeksiyonu genellikle 3-6 ay içinde düzelir. Klinik bulguları belirgin olan akut HBV enfeksiyonunda tam düzelme daha sık görülür. Akut karaciğer yetersizliği nadirdir ve hastaların sadece %0,1-1 inde görülebilir.

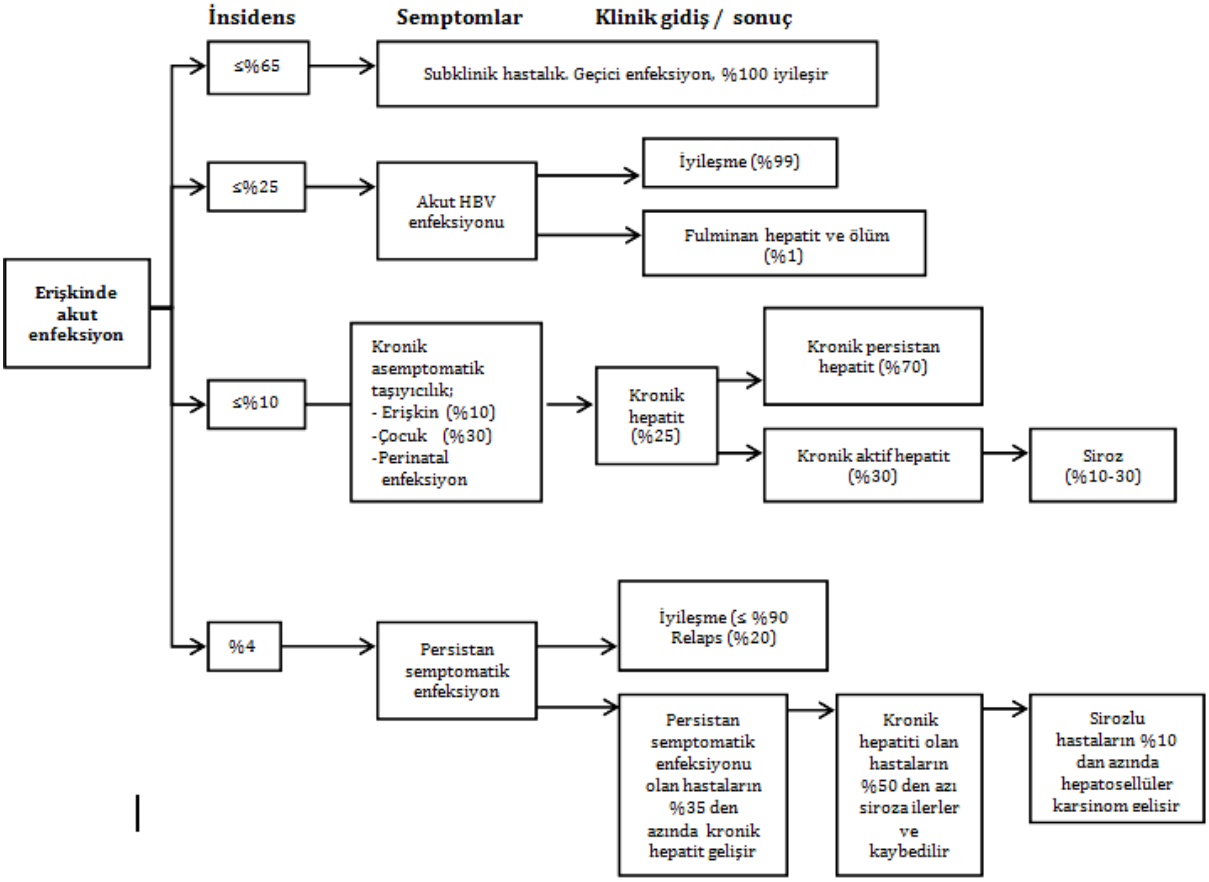
- Transaminaz düzeylerinin 6 aydan daha uzun süre yüksek kalması kronik hepatitde görülür. Kronik HBV enfeksiyonu 1 yıl kadar kısa sürebileceği gibi hafif veya şiddetli semptomlarla yıllarca da sürebilir. Birçok vakada spontan düzelme görülür fakat bazı hastalarda ilerleyici karaciğer yetersizliği ve siroz gelişir. AST ve ALT normalin 2-10 katı kadar yüksek olabilir. Kanda HBsAg genellikle yüksek kalmayı sürdürürken HBeAg pozitifliği devam eder. Kronik enfeksiyon nadirdir ve hastaların %1-10 unda görülür ancak perinatal enfeksiyonda bu oran %90 civarındadır.
- Kronik taşıyıcılık gelişebilir. Hastalar, herzaman olmamakla birlikte genellikle asemptomatiktir. AST ve ALT normal veya hafif artmıştır (<2x). Kanda anti-HBe saptanabilir. HBsAg titresi düşmekle birlikte saptanabilir düzeylerde kalmaya devam eder. Anti-HBs gelişmesi taşıyıcılık döneminin bittiğini gösterir. Anti-HBc genellikle yüksek titrede kalmaya devam eder (>1:512).

- **HBV teşhisi**
  - HBsAg pozitif, HBeAg ve anti-HBc IGM pozitif: Akut enfeksiyon. HBV DNA viral yükü artmıştır.
  - Anti-HBc-IgM pozitif: Pencere dönemi. HBV DNA ile viral yükü doğrula.
  - HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc IgG pozitif: İyileşen enfeksiyon. HBV DNA negatif olmalı veya hızla düşüş göstermelidir.
  - HBsAg pozitif, anti HBc-IgG pozitif, HBeAg pozitif: Virüsün aktif olarak çoğaldığı (replikatif) kronik enfeksiyon. HBV DNA ile viral yükü doğrula.
  - HBsAg pozitif, anti-HBs negatif, HBeAg negatif, anti-HBc-IgG pozitif, anti-HBc-IgM negatif, anti-HBe pozitif: Hiç veya minimal virüs çoğalımlı faz (minimal replikatif). HBV DNA negatif veya hafif pozitif olabilir.
  - HBsAg pozitif, anti-HBs negatif, anti-HBc-IgG pozitif, anti-HBc-IgM negatif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif: Core veya precore mutant kronik replikatif (virüs çoğalımlı) HBV enfeksiyonu. HBV DNA orta derecede yüksek bulunur.
  - HBsAg pozitif, anti-HBc-IgM negatif, anti-HBs negatif, anti-HBe negatif: Kronik HBV enfeksiyonunda alavlenme. HBV DNA düşük derecede pozitif bulunur.
  - HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HBc IgG negatif: HBV aşısına yanıtlı hasta.
  - HBV enfeksiyonunun tanısında uygulanan serolojik testlerden sadece biri pozitif bulunduğunda (izole anti-HBc pozitifliği gibi) hasta dikkatle incelenmelidir. Laboratuvarda yanlış pozitif veya yanlış negatif ölçüm yapılmış olabilir veya serum seviyesi testin tesbit edebileceği limitin altında olabilir. Bu nedenle test tekrarlanmalıdır.
  - ALT ve bilüribin seviyelerinin aşırı yükselmesi hastalığın gidişi konusunda güvenilir bir gösterge değildir.
  - Uzamış protrombin zamanı, nötrofil lökositoz ve nonpaplabl karaciğer triadının varlığı akut fulminan hepatiti düşündürür. Uzamış protrombin zamanı (> 20sn) akut karaciğer yetersizliği gelişebileceğini gösteren bir bulgudur, bu nedenle ilk değerlendirme sırasında hastanın protrombin zamanı ölçülmelidir.

- Kronik HBV enfeksiyonunun etkin tedavisi ALT nin normale inmesine ve HBeAg ve HBV DNA nn kaybolmasına neden olur.



Şekil 6-8. ABD de görülen akut hepatitlerde klinik gidiş (NANB, Non A, non B hepatitis)

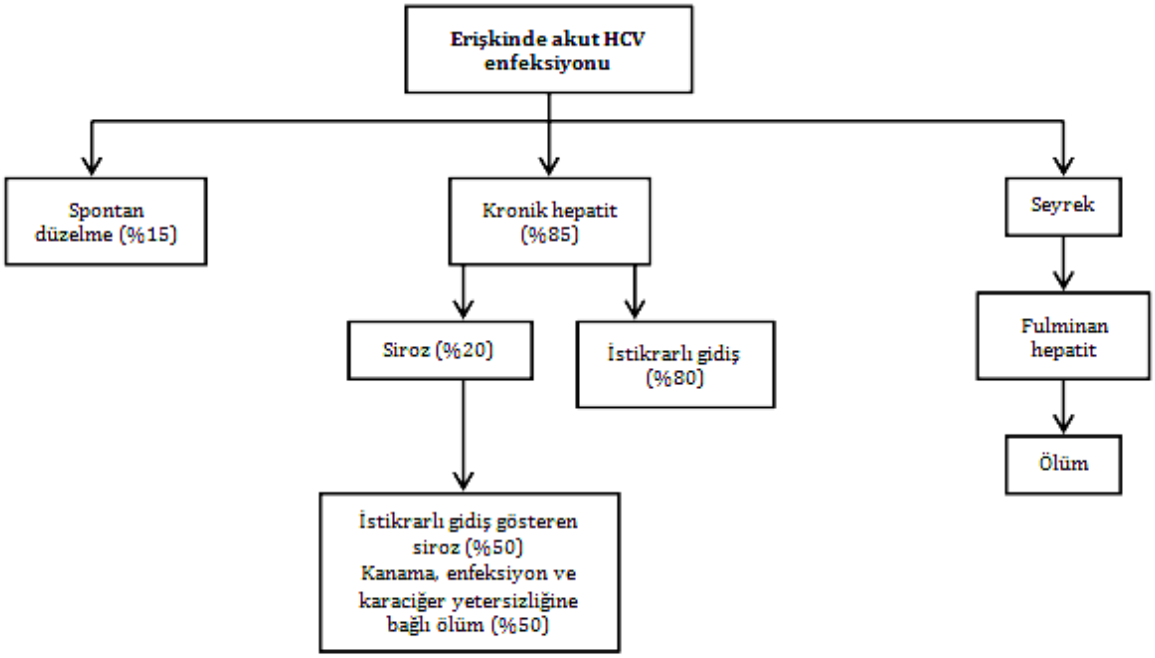


Şekil 6-9. Erişkinlerde akut HBV enfeksiyonunun klinik gidişi ve sonuçları

- **HCV (Bkz. Tablo 6-11)**
  - HCV flavivirüs ailesinden zarflı ve çift sarmallı bir RNA virüsüdür. Dünyada yaygın olarak görülebilir ancak bazı bölgelerde enfeksiyonun prevalansı yüksektir. ABD de HCV prevalansı %0,5-1,8 arasında bildirilmektedir. Bulaşma hemen her zaman deri yoluyla (iğne batması, açık yara ile temas vb.) gerçekleşir. Seksüel yolla bulaşma ve perinatal geçiş nadirdir.
  - HCV enfeksiyonunda major risk faktörleri:
    - HIV enfeksiyonu
    - İV ilaç kullanım alışkanlığı, dövme, piercing, sık cinsel partner değiştirme.
    - 1990 dan önce kan transfüzyonu yapılmış olma öyküsü
    - Uzun süreli hemodiyaliz
    - Israrlı ALT yüksekliği
  - Akut enfeksiyonda daha önce tarif edilen nonspesifik semptomlar görülebilir. Tipik olarak akut hepatit dönemi hafif belirtilerle geçer ve hastaların %70 inde sarılık görülmez. Akut HCV enfeksiyonu seyrinde akut karaciğer yetersizliği görülmesi çok nadirdir. Hastaların %70-85 inde enfeksiyon devam eder. Birçok hastada kronik HCV enfeksiyonu hafif klinik bulgularla seyrederken karaciğerdeki hasar ilerlemeye devam eder. Alkol (veya diğer hepatotoksinler) kullanımı, eşlik eden başka karaciğer hastalığının varlığı, bağışıklık sisteminin baskılandığı haller (özellikle HIV enfeksiyonu), ve genetik faktörler kronik HCV enfeksiyonunda şiddetli hastalık ve hızlı progresyon için risk fatörleridir. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda siroza gidiş riski belirgin olarak artmıştır. Transaminaz seviyeleri tipik olarak HBV enfeksiyonunda olduğundan daha düşük seyreder ve sıklıkla epizodik dalgalanmalar görülür.
  - Seroloji: Mevcut EIA yöntemleri (Enzyme Immunoassay) HCV ne karşı oluşmuş antikorların saptanmasında (ani-HCV) oldukça duyarlı olup hastaların yarısında ilk başvurada, %90 ında da 1. ay sonunda pozitif sonuç verir. Özgüllüğü çok yüksek (>%99) olmakla birlikte enfeksiyon riski düşük olan asemptomatik hastalarda (kan donörleri vb.) yanlış pozitiflik olabileceği unutulmamalıdır. RIBA (Rekombinant immunablot assay) pozitif EIA test sonucunun doğrulanmasında kullanılmışsa da günümüzde yerini kanda kalitatif ve kantitatif HCV RNA ölçümü yapan testlere veya EIA 'cut-off ' metoduna bırakmıştır. Cut-off metodu yönteme özgüdür. Pozitif sonuçların %95 inin üzerindeki değer olarak belirlenen cut-off noktası gerçek pozitif sonucu verir.
  - Moleküler teşhis yöntemleri: HCV RNA yı ölçen testler kalitatif veya kantitatif olabilir. Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda eldeki en duyarlı testler kullanılmalıdır. Geçmişte kullanılan kalitatif HCV RNA ölçme yöntemleri saptanabilen en düşük RNA seviyelerini gösterme yoluyla bilgi verirken günümüzde kullanılmaya başlanan TR-PCR (real time-PCR) ve diğer kantitatif yöntemlerle çok düşük seviyelerdeki RNA düzeylerini kantitatif olarak saptayabilmek mümkün olmaktadır. HCV enfeksiyonun doğrulanmasında viral yükü saptayan yöntemlerin (PCR) kullanılması antiviral tedavi öncesinde tedaviye cevabın tahmin edilmesi, tedavi sırasında erken virolojik yanıtın saptanması ve tedavi sonrasında da kalıcı viral yanıtın değerlendirilebilmesi gibi avantajlara sahiptir. 12 haftalık antiviral tedavi sonrasında HCV RNA 2log10 üzerinde azalma göstermeyen hastalar tedaviye yanıtsızdır.
  - HCV nün altı genotipi ve bunlarına birçok alt tipi bulunur. Genotip prevalansı coğrafi bölgere göre farklılık gösterir. Tedaviye yanıt genotipler arasında farklılık

gösterdiğinden kronik HCV enfeksiyonunda uygulanacak antiviral tedavi süresinin planlanması bakımından tedavi öncesinde genotip tayini önemlidir.

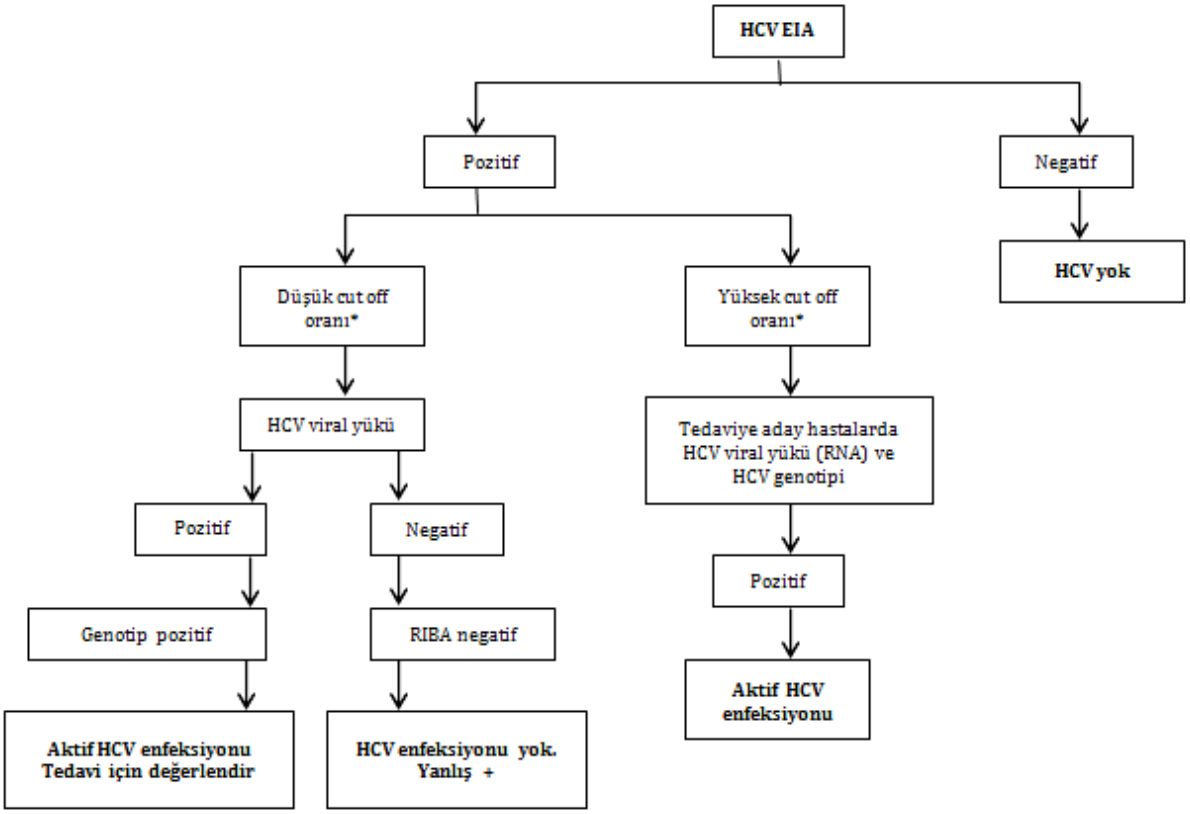
- Biyokimyasal testler: Transaminaz seviyeleri tipik olarak enfeksiyondan 2-8 hafta sonra yükselir. Transaminaz düzeylerinde belirgin oynamalar görülebilir ve tamamen normal seviyelere inebilir (bu durum daha önce akut relapsing hepatit olarak adlandırılmıştır). Bu tablo HCV enfeksiyonu için oldukça belirleyici bir bulgu olmakla birlikte hastaların ancak %25 inde görülür. HCV enfeksiyonunda ALT yükselmesinin derecesi histolojik hasarın belirlenmesinde güvenli bir gösterge değildir, histolojik hasarın belirlenmesi için karaciğer biyopsisi yapılması gerekir.
- HCV enfaksiyonunda, vaskülitle birlikte olan mikst kriyoglobulinemi, tiroidit, Sjögren sendromu, membranoproliferatif glomerulonefrit ve porfiria cutanea tarda bulunabilir. Bu hastalıklarla başvuran hastalarda HCV enfeksiyonu varlığı araştırılmalıdır.



Şekil 6-10. Erişkinde akut hepatit C virus enfeksiyonunda klinik gidiş (ALT yüksekliği olabilir veya olmayabilir). Kaynak : Gupta S, Bent S, Kohlwes J. *Ann Intern Med. 2003; 139;46*

- **HCV teşhisi**
  - Anti-HCV negatif: HCV enfeksiyonu yok.
  - EIA ile anti- HCV pozitif bulunan hastalarda mevcut risk faktörlerine göre cut-off metodu, HCV RNA ölçümü veya RIBA ile doğrulama yapılabilir.
  - Doğrulanmış anti-HCV pozitifliği, HCV RNA pozitif: Aktif HCV enfeksiyonu
  - Akut veya kronik HCV enfeksiyonunda HCV genotipi tesbit edilmelidir.
  - Doğrulanmış anti-HCV pozitifliği, HCV RNA negatif: İyileşmiş HCV enfeksiyonu
  - Doğrulanmamış anti-HCV pozitifliği, HCV RNA negatif: Yanlış pozitif sonuç vermiş olabilecek EIA testi veya iyileşmiş HCV enfeksiyonu. İyileşmiş enfeksiyon varlığında RIBA pozitif olmalıdır. EIA yanlış pozitifse RIBA negatif sonuç verir.

- Tedavi süresinin saptanması için HCV genotip araştırma yöntemlerinden biri uygulanmalıdır.
- Başlangıçta kandaki HCV RNA düzeyinin (viral yük) $>10^6$ copya/ml olması ve HCV genotip 1 varlığı antiviral tedaviye yanıtın iyi olmayacağının göstergesidir.
- Başlangıçta ve erken virolojik yanıtın anlaşılması amacıyla tedavinin 12. haftasında serumda HCV RNA ölçülmeli, kalıcı viral yanıt alındığı düşünülen hastalarda da peryodik olarak ölçümlere devam edilmelidir. HCV RNA ölçümünde kullanılan yöntemler az da olsa farklı sonuçlar verebileceğinden tek tip test kullanıldığında ölçümler tekrarlanmalıdır.
- Kronik HCV enfeksiyonunda nükleer antikorlar, romatoid antikorlar ve düz kas antikorları gibi otoantikorlar sık olarak görülebilir.
- HCV enfeksiyonu varlığında HBV+HDV ile süperenfeksiyon genellikle klinik kötüşelme ile birliktedir.



Şekil 6-11. Hepatit Cvirüsü test sonuçlarının değerlendirilmesi .* Cutoff, sonuçların %95 den fazlasının pozitif bulunduğu spesifik test seviyesidir

- **HDV**
  - HDV, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda saptandığında başlangıçta delta antijeni olarak adlandırılmış olan, HBV yüzey antijeni içinde zarflanmış, tek sarmallı defektif (eksik) bir RNA virüsüdür. HDV nün hastalık oluşturması için eş zamanlı HBV enfeksiyonunun varlığı gerekir. HDV aktif hale geçmek için HBV nün sadece zarf proteinlerine ihtiyaç duyar ve bu sayede enfekte hepatositte çoğalarak toplanan HDV

partikülleri hücre dışına çıkarak diğer hepatositleri enfekte eder. Seksüel ve perinatal geçişin daha seyrek olması dışında HDV epidemiyolojisi HBV ile benzerlik gösterir. HDV enfeksiyonu dünyanın her bölgesinde görülebilir ve HBV enfeksiyonu olan hastaların %5 i nde HDV koenfeksiyonu bulunur.

- HDV enfeksiyonu HBV enfeksiyonu ile aynı zamanda ortaya çıkabilir (koenfeksiyon). Bu hastalarda klinik bulgular tek başına HBV enfeksiyonu geçiren hastalardakine benzeyebilirsede koenfeksiyon genellikle daha şiddetli klinik belirtilerin ve semptomların oluşmasına yol açar. HBV/HDV koenfeksiyonu olan hastalardaki kronik hepatit gelişme riski sadece HBV enfeksiyonu olan hastalardakinden farklı değildir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların sonradan HDV ile enfekte olmaları halinde (süperenfeksiyon) genellikle klinik bulgularda kötüleşme görülür. Bu hastalarda kronikleşme ve akut karaciğer yetersizliği gelişme riski artmıştır.
- Enfeksiyonun endemik olarak sık görüldüğü bölgelerde enfeksiyonla temas öyküsü, şiddetli HBV enfeksiyonu varlığı veya kronik HBV enfeksiyonunun kötüleşmesi halinde HDV den şüphelenilmelidir. Teşhiste en güvenilir laboratuar yöntemi antijen aranmasıdır ancak seviyesi değişken olabilir. Serumda HDVAg ve HDV-RNA, HBsAg nin ortaya çıkmasından sonra ve ALT yükselmesinden önceki kuluçka döneminde saptanır ve genellikle bifazik yükselme gösterir. HDVAg, HBsAg nin ortadan kalkmasıyla kaybolur. Total anti-HDV teşhisi destekler, anti-HDV IgM akut ve kronik enfeksiyon ayrımında güvenli bir test değildir ancak anti-HDV IgG den daha sık olarak tesbit edilebilir. HBV / HDV koenfeksiyonunda saptanabilir düzeyde anti-HDV yükselmesini öngörmek mümkün değildir, düşük titrelerde artış görülebilir ve genellikle akut enfeksiyonun düzelmesiyle kaybolur. HDV süperenfeksiyonunda yüksek anti-HDV seviyeleri saptanabilir ve uzun süre pozitif kalır. Anti-HBc IgG ve IgM ölçümü HDV koenfeksiyonu ve süperenfeksiyonunun ayrımında yardımcı olabilir. Kronik HDV enfeksiyonu diğer viral hepatit tiplerine göre daha şiddetli seyreder ve daha yüksek mortaliteye sahiptir. HDV pozitif kronik HBV enfeksiyonunda HCC gelişme riski HDV negatif kronik HBV enfeksiyonuna göre 3 kat daha fazladır.
- **HDV de teşhis** (bkz. Tablo 6-11, 6-12,6-13)
  - Anti-HDV pozitif: HDV enfeksiyonu
    - Anti-HDV pozitif, HBsAg pozitif, anti-Hbc IgM pozitif: HBV /HDV koenfeksiyonu
    - Anti-HDV pozitif, HBsAg pozitif, anti-HBc IgG pozitif: HDV süperenfeksiyonu
    - HDV RNA araştırması duyarlı ve özgüllüğü yüksek bir testtir, ancak ticari olarak temini güç olduğundan kullanımı yaygın değildir.

KARACİĞERİN VASKÜLER VE İSKEMİK HASTALIKLARI

Budd-Chiari sendromu

➢ Tanımlama

Hepatik vendeki akımın tıkanmasına bağlı olarak oluşan bir heterojen hastalık gurubunu tanımlamak için kullanılır.

➢ Budd-Chiari sendromu nedenleri

- Trombofilik (hiperkoagülasyonla giden) hastalıklar [Polisitemia vera (vakaların %10-40 ından sorumludur), esansiyel trombositoz, myelofibroz, antifosfolipid sendromu, protein

C, protein S ve antirombin III eksikliği, paroksismal noktürnal hemoglobinüri vb.] (bkz bölüm 10, hematolojik hastalıklar).

- Membranlar ve webler
- Diğer nedenler (neoplazmlar, kollajen vasküler hastalıklar, Behçet hastalığı, siroz, polikistik karaciğer hastalıkları).

TABLO 6-10. İlaçlara bağlı üç temel karaciğer hastalığı tipinin özellikleri

	Ağırlıklı olarak kolestatik	Ağırlıkla olarak hepatosellüler	Mikst biyokimyasal örnek
İlaçlar	Anabolik steroidler* Östrojenler* Organik arsenikaller, Antitiroid ilaçlar (methimazole vb.), chlorpromazine, PAS, erythromycin, sulfonylurea türevleri (sülfonamidler, phenothiazine trankilizanlar, oral diüretikler, antidiyabetik ilaçlar	Cinchophen Isonicotinic acid hydrazide Monamine oxidase inhibitors (particularly iproniazid)	Phenylbutazone Phenytoin PAS and tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar
Serum bilirubin	≥30mg/dL olabilir		
AST, ALT, LHD (U/mL)	Hafif –orta derecede artış	Daha belirgin artış	
Serum AFP, Lösinaminopeptidaz	Daha belirgin artış: sarılık kaybolduktan sonra yıllarca yüksek kalabilir	Daha az belirgin artış	

*AF, AST ve ALT diğer ilaçlarla olduğu kadar yükselmez

➢ Laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuar bulguları:** Parenkim hücre nekrozu ve fonksiyon bozukluğu nedeniyle akut ve fulminan formlarda ALT seviyesi normalin 5 katı artış gösterebilir. AF ve bilüribin seviyesi artabilir ve serum albümini düşebilir. Asit proteini genellikle 2,5g/dl nin üzerindedir.
- Radyolojik görüntüleme (Ultrasonografi, BT, MRI, hepatik anjiografi)
- Karaciğer biyopsisi

Konjestif kalp yetersizliği

➢ Değişen karaciğer fonksiyon testleriyle ilgili laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuar bulguları:** Kalp yetersizliğinin şiddetine göre karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler değişkenlik gösterir. Hafif kalp yetersizliğinde AF seviyesinde hafif artış ve serum albumininde hafif düşme görülür, orta ve ileri derecede kalp yetersizliği olan vakalarda bilüribin ve GGT düzeylerinde hafif artışlar ortaya çıkar. İleri derecede kalp yetersizliği olan hastaların 1/4-1/3 inde AST, ALT ($\leq$200U/L) ve LDH ($\leq$400U/L) seviyeleri artar. Kalp yetersizliği tedavisine yanıt alınan vakalarda laboratuvar bulguları da normale döner. Serum AF genellikle en son normalleşen testtir ve bu süre haftalar veya aylar

sürebilir. AST ve ALT düzeyleri hastaların 1/3 den azında normalin 2-3 katı artış gösterir ancak şiddetli akut kalp yetersizliğinde bu artış daha fazla olabilir. Hastaların yarısından azında serum albümin düzeyi hafifçe azalmıştır. Vakaların %70 den azında serum bilüribini (ankonjuge bilüribin > konjüge bilüribin) artmıştır, genellikle 3mg /dl nin altındadır, nadiren 20mg/dl nin üzerine çıkabilir. Bilüribinin aşırı yükselmesi hepatik konjesyon ve pulmoner infarktüsle birlikte olan kombine sağ ve sol kalp yetersizliğinin varlığını düşündürür. Kalp yetersizliği üzerine eklenen bir myokard infarktüsü varlığında bilüribin seviyesi ani artış gösterebilir. Serum kolesterolü ve kolesterol esterleri azalabilir. Serum amonyak düzeyi artabilir. Sarılık varlığında idrarda bilüribin bulunur.

- **Hematolojik testler:** Vakaların %80 inde protrombin zamanı hafifçe uzayabilir. K vitamini ile düzelmez. Antikoagülan ilaçlara duyarlılık artmıştır.

Portal hipertansiyon;

Portal hipertansiyon;

- Prehepatik (portal ven trombozu, splenik arteriyovenöz fistül)
- İntrahepatik
  - Presinüzoidal [metastatik tümörler, granülomatöz (sarkoidoz vb.), şistosomiazis]
  - Sinüzoidal (siroz)
  - Postsinuzoidal (hepatik ven trombozu, alkolik hepatit)
- Posthepatik (perikardit, triküspid yetersizliği, vena kava inferiorda web) olabilir.

EKSTRAHEPATİK BİLİYER OBSTRÜKSİYON

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI (İNTRAHEPATİK VEYA EKSTRAHEPATİK) (BKZ. KARIN AĞRILARI)

➢ Laboratuvar bulguları

- **Karaciğer enzimleri:** AST (≤300U/L) ve ALT (≤200U/L) seviyeleri artmıştır ve tıkanmanın ortadan kalkması ile genellikle 1 hafta içinde normale döner. Koledok taşı veya akut pankreatite bağlı akut biliyer obstrüksiyonda AST ve ALT 300U nin üzerine çıkar (sıklıkla <2000U/L) ve hastaların %58-76 sında tedavi sonrasındaki 72 saatte düşmeye başlar, serum total bilüribin seviyesi daha hafif bir yükselme gösterir ve tedavi ile azalır, AF düzeyindeki artış daha tutarsızdır. Ekstrahepatik tıkanmanın tipik bulguları serum AF (> 2-3xnormal), AST (<200U/L) ve konjuge (direkt) bilüribin düzeylerinde artıştır. Ekstrahepatik tipte AF seviyesindeki yükselme tıkanmanın derecesiyle orantılıdır. Ekstrahepatik tıkanmada AF ın normal olması çok nadir görülen bir durumdur. Çok yüksek AF düzeyleri intrahepatik kolestazda da görülebilir. Serum LAP (lösin aminopeptidaz) seviyesi AF e paralel olarak yükselir.
- Serum konjüge bilüribin düzeyi artar. Unkonjuge (indirekt) bilüribin normal veya hafifçe atmıştır. İdrarda bilüribin artmış, ürobilinojen azalmış veya kaybolmuştur.
- Lipidler: Serum fosfolipidleri ve kolesterolü artmıştır (akut 300-400mg/ml, kronik <1000mg/dl).
- Hematolojik testler: PT zamanı uzamıştır ve parenteral K vitamini verilmesiyle ile elde edilen düzelme karaciğerin parenkim hastalıklarına göre daha belirgindir.

Değerlendirme

- Laboratuar bulguları obstrüksiyona yol açan hastalığa bağlıdır (biliyer sistem taş hastalığı, safra yolları kanseri, periduktal lenf nodlarına kanser metastazı vb.).
- Sedece bir safra yolunda tıkanma varlığında (hepatik kanallardan biri tıkalıyken diğerinin açık olması gibi) serum alkalen fosfataz seviyesinde belirgin artış olurken bilüribin seviyesi normaldir.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI KANSERİ

➢ Laboratuvar bulguları

Safra yolu taşlarının yol açtığı tıkanmalarda laboratuvar bulgularının dalgalanma göstermesinin aksine kansere bağlı tıkanmada bulgular ilerleyici karakterdedir. Safra yollarının papiller kanserlerinde tümörün nekroz nedeniyle zaman zaman küçülmesi laboratuar bulgularında taş hastalığındakine benzer şekilde geçici düzelmeler oluşturabilir. Bu klinik tablolar intrahepatik safra yollarında, hepatik kanalda ve koledokta tıkanma, karaciğer metastazı veya kolanjit oluşturabilecek safra yolu tümörlerinin lokalizasyonu ve evresi hakkında fikir verir.

- **Hematolojik bulgular:** Anemi bulunur.
- **Sitoloji:** Aspire edilen duodenum sıvısının sitolojik incelenmesinde tümör hücreleri görülebilir.
- **Dışkı bulguları:** Gümüş renginde dışkı (silver-colored stool) akolik dışkının kanla karışması sonucunda oluşur ve Vater ampullası veya koledok kanserlerinde görülür.

AKUT KOLANJİT

➢ Laboratuvar bulguları

- **Kültür:** Vakaların %30 unda kan kültürü pozitif sonuç verir ve bunların 1/4 inde polimikrobiyal üreme görülür. Safra yolları enfeksiyonu genellikle gram negatif [E.coli sp, gram pozitif ve anaerob (streptococcus faecalis, enterococcus, bacteriodes fragilis) mikroorganizmalar tarafından oluşturulur ve genellikle obstrüksiyonla birliktedir.
- **Hematolojik bulgular:** Nötrofil parçalı hakimiyeti ile birlikte lökosit sayısında belirgin artış görülür ($\leq$ 30.000/mm^3).
- **Temel laboratuar bulguları:** Serum ALT ve AST düzeyleri ve idrarda ürobilinojen artmıştır.

Değerlendirme

- İnflamasyona veya daha önceden var olan taş, tümör veya skar gibi nedenlerin oluşturduğu tam tıkanmaya bağlı laboratuar bulguları
- Parenkim hücrelerindeki nekroz ve fonksiyon bozukluğuna bağlı laboratuvar bulguları.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT

- Daha çok 45 yaş altındaki erkeklerde görülen, karaciğer içi ve dışı safra yollarında fibrozis oluşturan kronik kolestatik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda nadir görülür. Hastaların %75 den azında birlikte bir inflamatuvar barsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) bulunur. Hastalar, yavaş ilerleyen ve geri dönüşümsüz kronik kolestaz

tablosunun eşlik ettiği karaciğer yetersizliği nedeniyle kaybedilir. Teşhis anında hastaların %25 i asemptomatiktir.

TABLO 6-11. Farklı viral hepatit tiplerinin özellikleri

	A	B	C	D	E
Genome	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA
Sınıflama	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Sınıflandırılmamış	Caliciviridae?
Yeni vaka sayısı (ABD, 2007, www. cdc.gov)	25,000	17,000	Seyrek. Her zaman HBV ile birliktedir; Akut HBV vakalarının %5 inde HDV koinfeksiyonu bulunur	Seyrek; endemik bölgelere seyahat eden turistlerde görülür	
İmkübasyon peryodu (gün)	15-60	45-160	14-180	42-180	15-64
Bulaşma yolu					
Enterik	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Seksüel	Hayır	Evet	Mümkün	Mümkün	Hayır
Perinatal	Hayır	Evet	Mümkün	Mümkün	Hayır
Parenteral	Seyrek	Evet	Evet	Evet	Evet
Transfüzyon sıklığı (%)	Yok	137,000 transfüzyonda bir	2 milyon transfüzyonda bir	HBV taramasıyla büyük ölçüde önlenir	Yok
Viremi	Geçici	Uzamış	Uzamış	Uzamış	Geçici?
Dışkıda virus atılımı	+	-	-	-	+
Başlangış şekli	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani
Klinik gidiş	Hafif, sıklıkla subklinik gidişlidir ve kendikendini sınırlar	Akut[b] ve kronik enfeksiyon	Akut enfeksiyon, tipik olarak hafif gidişlidir, kronik enfeksiyon sıklığı yüksek	Mevcut HBV enfeksiyonunu şideetlendirir	Genellikle hafif seyreder ve kendikendini sınırlar[a]
Asemptomatik	Çoğunlukla çocuklarda	Çoğunlukla çocuklarda Erişkinlerin %50 sinde	≈ 75%	Seyrek	Sıklıkla
Sarılık	Çocuklarda; %10 Erişkinde; % 70-80	%15-40[c]	10-25%	Değişken	%25-50
Akut hepatit sonrasında kronik hepatit (%)	%0	%1-10 (Yenidoğanlarda %90)	%70-85	Sık. Süperenfeksiyon sonrasında daha fazla	%0
Hepatosellüler karsinom	Hayır	Evet	Evet	Evet	Düşük olasılıkla
Akut karaciğer yetersizliği	%1-2	%0.1-1	Çok nadir	%5	%1-2; Gebelerde %20

[a]Hepatit A enfeksiyonuna benzer, Mortalite %1-1 (gebelikte mortalite yüksek ≤%20). Genellikle HBV ve HAV enfeksiyonuna gore daha hafif klinik enfeksiyon ve biyokimyasal anormallikler.
[b]Serum hastalığına benzer ön belirtiler (≤%20).
[c]Nonikterik hastalarda kronik hepatite ilerleme daha sık görülür İkterli vakaların %1 inde fulminan hepatit gelişir (<8 hafta) ve bu hastaların %90 ı 2-4 haftada ensafalopati, renal yetersizlik, elektrolit ve asit-baz intoleransı, hipoglisemi ve koagülasyon bozukluğu eşliğinde kaybedilir.

TABLO 6-12. Hepatit D virüs (HDV) enfeksiyonu tiplerinin özellikleri

	Koenfeksiyon	Süperenfeksiyon	Kronik HDV
HBV enfeksiyonu	Akut	Kronik	Kronik
HDV enfeksiyonu	Akut	Akut - kronik	Kronik
Kronikeşme	<%5	>%75	Siroz >%70
Seroloji			
HBsAg	+	Genellikle sürekli +	Sürekli +
HBcAb-lgM	+	-	-
Anti-HDV-total	- / düşük tirrede +	+	+
Anti-HDV-lgM*	Geçici +	Geçici +	Yüksek titrede +
HDV-RNA (HDAg)	Geçici +	Genellikle sürekli +	Sürekli +
Karaciğer HDAg	Geçici +	Genellikle sürekli +	Sürekli +

+, positif, -,negatif

* Anti-DHV-IgM de azalma genellikle akut HDV enfeksiyonun rezolüsyonuna öncülük eder. Persiste eden anti-HDV-lgM tipik olarak kronik HDV enfeksiyonuna gidişi gösterir. Yüksek titreler aktif karaciğer inflamasyonu ile birliktedir.

TABLO 6-13 Hepatit B (HBV) ve Hepatit D (HDV) virus enfeksiyonlarında serolojik tanı

Test				
HBsAg	HBcAb-lgM	Anti-HDV-lgM	Anti-HDV-lgG	Yorum
Geçici +	Yüksek titrede +	Geçici +	Geçici ve düşük titrede +	Akut HBV ve akut HDV[a]
Geçici azalma (HDV nün HBV sentezi üzerindeki inhibe edici etkisine bağlı olarak)	- veya düşük titrede +	Önce yüksek, sonra düşük titrede +	Artan titrede +	Akut HDV ve kronik HBV[b]
Kronik HBV enfeksiyonunda + kalabilir	Kronik HBV enfeksiyonunda titresi düşer ve yerini anti-HBc-lgG ye bırakır	Hepatositlerdeki HDAg ile pozitif ilişki gösterir	Yüksek titreler aktif enfeksiyonla korelasyon gösterir Enfeksiyon düzeldikten sonra da yıllarca + kalabilir	Kronik HDV and kronik HBV[c] enfeksiyonu

+, positif

[a]Klinik olarak akut viral hepatite benzer. Fulminan hepatit nadirdir ve kronik hepatite ilerleme nadirdir. HDV HBV kaybolmadığı müddetçe çoğalmaya devam edebilir.

[b]Klinik olarak kronik karaciğer hastalığının alevlenmesini veya karaciğer yetersizliği ile giden fulminan hepatitis hatırlatır.

[c]Klinik olarak siroza ilerleyen kronik karaciğer enfeksiyonuna benzer.

➢ Teşhis

1. Biyokimyasal testlerde 6 aydan uzun süren kolestaz bulguları
   - Serum AF seviyesi dalgalanma gösterebilirsede genellikle artmış bulunur (genellikle normalin 3 katından fazla)
   - Serum GGT artmıştır
   - Hastaların %90 ından fazlasında serum AST hafifçe artmıştır, hastaların 2/3 sinde ALT değeri AST den yüksektir.
   - Hastaların %50 sinde serum bilüribini yükselmiştir, nadiren çok yüksek değerlere çıkabilir, belirgin dalgalanmalar gösterebilir, hastalığın ilerlemesiyle bilüribin seviyesi de tedricen artar. Bilüribin seviyesinin devamlı olarak 1,5mg/dl üzerinde seyretmesi kötü prognoz işareti olup tıbbi tedaviye yanıt vermeyecek geriye dönüşsüz hastalığın habercisidir.

2. Hastalıkla uyumlu bir hikayenin varlığı (inflamatuar barsak hastalığı gibi) ve sklerozan kolanjit oluşturabilecek diğer nedenlerin dışlanması (geçirilmiş safra yolu cerrahisi, safra taşları, sürüpatif kolanjit, safra yolları tümörleri, floxuridine bağlı hasarlanma, AIDS, otoimmun pankreatit, karaciğer transplantasyonu, amiloidoz, konjenital safra yolları anomalileri vb.)

3. Primer biliyer sirozdan ayrım sağlayan karakteristik kolanjiografi bulguları.
   - Gamma globulin (%30) ve IgM (%40-50) seviyesinde artış olabilir
   - Antinötrofilik stoplazmik antikor (ANCA) (%65) ve antinükleer antikor (ANA) (<%35) diğer karaciğer hastalıklarında olduğundan daha fazla yükselir ancak teşhis değeri henüz tam olarak bilinmemektedir.
   - Primer biliyer sirozun aksine antimitokondrial antikor, düz kas antikoru, romatoid faktör ve ANA hastaların %90 ında negatiftir.
   - HBsAg negatifdir.
   - Karaciğer biyopsisi, hastalıkla uyumlu anamnez, laboratuar ve görüntüleme bulguları olan hastalarda sadece tanıyı doğrulayıcı bir katkı sağlar.

➢ Diğer değerlendirmeler

- Hastalığın ilerlemesine bağlı laboratuvar bulguları
- Hastaların %10-15 inde kolanjiokarsinoma bağlı CA19-9 seviyesi yükselebilir
- Portal hipertansiyon, biliyer siroz, sekonder bakteriyel kolanjit, steatore ve malabsorpsiyon, kolelithiasis, karaciğer yetersizliği
- Altta yatan hastalığa bağlı bulgular (ülseratif kolitli hastaların %7,5 dan azında PSK bulunur, Crohn hastalığında daha seyrek görülür). Retroperitoneal ve mediastinal fibrozis sedromu ile birlikte olabilir (IgG4 le ilişkili hastalıklar).

AKUT KOLESİSTİT

➢ Laboratuvar bulguları

- **Hematolojik bulgular:** Yüksek sedimantasyon, lökositoz ve diğer akut inflamasyon bulguları. (lökosit sayısı ortalama 12.000/mm^3 civarındadır, 15.000/mm^3 üzerine çıkması ampiyem ve peforasyon düşündürür)
- **Temel laboratuvar bulguları:** Hastaların %75 inde serum AST, %25 inde bilüribin düzeyleri (genellikle >4mg/dl) artmıştır. Daha yüksek bilüribin değerleri eşlik eden koledokolithiasisi düşündürmelidir. AF seviyesi artabilir ve bazı hastalarda serum bilüribin

seviyesi normal olmasına rağmen AF artışı görülebilir. Bazı hastalarda serum amilaz ve lipazı artış gösterebilir.

Değerlendirme

- Eğer varsa biliyer obstrüksiyona bağlı laboratuar bulguları
- Daha önceden var olan kolelithiasise ait laboratuar bulguları
- Komplikasyonlara ait laboratuar bulguları (safra kesesi ampiyemi, perforasyon, kolanjit, karaciğer apsesi, piyefilebit, pankreatit, safra taşı ileusu vb.)

KRONİK KOLESİSTİT

Akut kolesistite benzeyen ancak hafif seyreden laboratuvar bulguları görülebilir veya herhangi bir laboratuar bulgusu olmayabilir
Eşlik edebilecek kolelithiasise ait laboratuvar bulguları bulunabilir
İlerleyen hastalığa ait bulgular (safra kesesi kanseri vb.)

KOLEDOKOLİTHİASİS

Safra yollarındaki taşlar safra kesesinden safra yoluna geçen taşlar olabilir veya kist ve darlık gibi anatomik bozukluklar nedeniyle oluşabilir.

➢ Laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuvar bulguları:** Serum ve idrar amilazında artma. Hastaların 1/3 inde serum bilüribini artmıştır ve bilüribinüri bulunur. Serum AF seviyesi artar.
- **Hematolojik testler:** Lökositoz bulunur
- **Değerlendirme**
  - Tekrarlayan veya geçici kolestaza ait laboratuar bulguları. Persiste eden lökositoz ve transaminaz yüksekliği kolanjiti düşündürür.
  - Sekonder kolanjit, pankreatit, tıkanma sarılığı, striktür oluşumu gibi komplikasyonlara bağlı laboratuvar bulguları.
  - Sarılığı olmayan hastalarda duodenum sıvısında kalsiyum bilüribinat ve kolesterol kristallerinin görülmesi tanıda yardımcı olabilir ve %50 lik bir doğruluğa sahiptir.

KOLELİTHİASİS

- Altta yatan nedenlere bağlı laboratuar bulguları
  - Kolesterol yüksekliği (Diabet, malabsorpsiyon vb.)
  - Kronik hemolitik hastalıklar (herediter sferositoz vb.)
- Komplikasyonlara ait laboratuar bulguları (kolesistit, koledokolithiasis, safra taşı ileusu vb.)

KONJENİTAL EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLU ATREZİSİ

- Serum bilüribin düzeyi bazı bebeklerde doğumdan sonraki ilk günlerde yükselirse de genellikle 2.haftaya kadar belirgin bir yükselme görülmez. Doğumdan sonraki ilk ayda serum bilüribin seviyesi genellikle 12mg/dl nin altındadır ancak yaşamın ilerki dönemlerinde giderek artar.
- Tam biliyer obstrüksiyonda görülen laboratuvar bulguları

- Neonatal hepatitten ayrım için karaciğer biyopsisi
- Hastalığın sonuçlarına bağlı laboratuar bulguları (biliyer siroz, portal hipertansiyon, safra yolu enfeksiyonları, raşitizm, karaciğer yetersizliği vb.)
- I^{131}-Rose bengal atılım testi

Değerlendirme

- Konjenital safra yolu atrezilerinin neonatal hepatitten ayrılması çok önemlidir, zira neonatal hepatitte cerrahi girişim belirgin ölçüde zararlı olabilir.
- Yenidoğandaki ekstrahepatik safra yolu tıkanmalarının %90 dan fazlası biliyer atreziye bağlıdır ve nadir olarak koledok kisti (bebekte aralıklı sarılığa yol açar), safra tıkaçı sendromu veya safra asiti (ana safra kanalının spontan perforasyonu ile birliktedir) altta yatan bir neden olabilir.

TABLO 6-14. Değişik kolestatik hastalıkların laboratuvar özellikleri

Hastalık	Serum seviyesi *				
	Bilürubin (mg/dL)	AF	AST	ALT	Albumin
Koledok obstrüksiyonu;					N
Taş	0-10	N-10	N-10	N-10	N
Kalkül	5-20	2-10	N	N	N
Intrahepatik;					
İlaçlara bağlı	5-10	2-10	N-5	10-50	
Akut viral hepatit	0-20	N-3	10-50	10-50	N
Alkolik karaciğer hastalığı	0-20	5	<10	AST değerinin 50% sinden az	N/ HD

N, normal; HD hafif düşük. *Serum seviyesi, x normal

İNTRAHEPATİK SAFRA YOLU TIKANMASINA BAĞLI KOLESTAZ

- İntrahepatik kolestaza yol açan nedenler;
- İntrahepatik obstrüksiyon
  - Yer kaplayan lezyonlar [amiloidoz, sarkoidoz, metastazlar, lenfoma (non-Hodgkin lenfoma > Hodgkin lenfoma)]
  - İlaçlar (östrojenler, anabolik steroidler vb.) (Tablo 6-14)
  - Normal gebelik
  - Alkolik hepatit
  - Enfeksiyonlar (akut viral hepatit, gram negatif sepsis, toksik şok sendromu, AIDS, parazitik ve fungal enfeksiyonlar)
  - Orak hücre krizi
  - Uzun cerrahi girişim ve çok sayıda transfüzyon sonrasında
  - Benign rekürran intrahepatik kolestaz (Byler hastalığı)

BENİGN REKÜRRAN İNTRAHEPATİK KOLESTAZ (BYLER HASTALIĞI)

- Otozomal resesif geçiş gösteren ve genellikle 8 yaş sonrasında belirti vermeye başlayan ve erişkin yaşamda da semotomatik olabilen bir hastalıktır. Sarılık atakları haftalar veya aylarca sürebilir, Östrojen kullanımı atakları tetikler.

➢ Laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuar bulguları:** Serum AF seviyesi artmıştır fakat GGT genellikle normaldir. Direkt bilüribin normal olabilir veya artabilir (≤10mg/dl). Transaminazlarda hafif artış görülebilir (<100U/L).
- Histoloji: Karaciğer biyopsisinde inflamasyonun eşlik etmediği sentrilobüler kolestaz, hepatositlerde ve kanaliküllerde safra pigmenti birikimi görülürken fibrozis yoktur veya minimal fibrozis bulunabilir.

PRİMER BİLİYER SİROZ (KOLANJİOLİTİK SİROZ, HANOT HİPERTROFİK SİROZU, KRONİK NONSÜPÜRATİF DESTRÜKTİF KOLANJİT VB.)

- Karaciğer dışında başka sistemleri de etkileyen, yavaş gidişli bir otoimmun hastalıktır; intrahepatik küçük safra yollarının nonsüpüratif inflamasyonu ve asimetrik yıkımı ile karakterize olup kronik kolestaz, siroz ve sonunda karaciğer yetersizliğine yol açar.

➢ Teşhis kriterleri

- Kesin teşhis için üç, muhtemel teşhis için iki kriterin varlığı gerekir;
  - Antimitokondrial antior pozitifliği
  - Başka bir nedene (ilaç vb.) bağlı olmayan ve 6 aydan uzun süren kolestaz tablosunun (artmış AF vb.) varlığı.
  - Karaciğer biyopsisinde hastalıkla uyumlu bulguların saptanması
- Serum AF seviyesi belirgin olarak artmıştır. AF seviyesi hastalığın erken döneminde tedrici artarak bir plato oluşturur ve ilerleyen dönemlerde dalgalanmalar gösterir. Serum seviyesindeki değişikliklerin prognostik değeri yoktur. AF a paralel olarak 5 nükleotidaz ve GGT seviyeleri de artar. Bu hastalık hem AF, hem de GGT düzeylerinin birlikte yüksek seviyelere çıktığı nadir birkaç durumdan biridir.
- Hastaların %95 inde serum antimitokondrial antikor (AMA) titresi şiddetli pozitiftir (1:40-1:80) ve hastalığa özgü bir bulgudur (özgüllüğü %98). 1:160 üzerindeki AMA değerleri, diğer bulgular olmadığında bile, primer biliyer siroz (PBS) için yüksek öngörü değerine sahiptir. AMA titresindeki yükseklikle hastalığın şiddeti ve gidişi arasında bir korelasyon yoktur. Kronik hepatitli hastaların %5 inde benzer seviyelerde AMA pozitifliği saptanabilir. Karaciğer hastalığı olan hastaların %10 unda ve daha nadir olarak da normal kişilerde düşük titrede AMA pozitifliği görülebilir. AMA titresi karaciğer transplantasyonu sonrasında düşebilirse de genellikle tesbit edilebilir seviyede kalmaya devam eder.
- Serum bilüribini hastalığın erken döneminde normalken ileri evrelerde hastaların %60 ında seviyesi artar ve güvenilir bir prognostik göstergedir. Yüksek bilüribin seviyeleri kötü prognoz işaretidir. Hastaların %80 inde konjuge (direkt) bilüribin artmıştır. Bilüribin

seviyesi vakaların %20 sinde 5mg ın , %5 inde de 10mg ın üzerine yükselir. Ankonjüge (indirekt) bilüribin normal veya hafifçe artmıştır.

- Parenkim hasarını gösteren testler;
  - AST ve ALT normal veya hafifçe yükselmiş olabilir (normalin 1-5 katından daha az), dalgalanmalar gösterebilir ve prognostik değeri yoktur.
  - Hastalığın erken döneminde albümin, globülin ve PT değerleri normaldir, anormal değerler ileri evre hastalığı ve kötü prognozu gösterir.
- Serum kolesterol ve fosfolipidleri yüksek, trigliseridler normaldir. Serum lipemik değildir. Hastalığın ileri evrelerinde serum trigliserid düzeyi yükselir. Ciltte xanthelesma ve xanthomalar oluşabilir. Erken dönemde LDL ve VLDL hafif artış gösterirken HDL seviyesi belirgin olarak yükselir (bu nedenle ateroskleroz nadirdir). Hastalığın ileri evrelerinde LDL belirgin olarak artarken HDL seviyesi düşer ve lipoprotein-X saptanır (kolestatik karaciğer hastalıklarında görülen anormal lipoprotein türü).
- Hastaların %75 inde serum IgM düzeyi artmıştır, normalin 4-5 katı yükselme görülebilir. Diğer immunglobulinlerde de artış görülebilir (Poliklonal hipergammaglobulinemi).
- Kompleman seviyesi azalır (hipokomplemantemi)
- Karaciğer biyopsisi bulguları dört evreye ayrılarak değerlendirilir ve prognoz tayininde yardımcıdır. Karaciğerdeki tutulum dağınık olabileceğinden iğne biyopsisi tanı için yeterli bulguları veremeyebilir. Bir biyopsi örneğinde hastalığın dört evresine ait bulgular birlikte görülebilir.
- Serum seruloplazmin düzeyi karakteristik olarak artmıştır (Wilson hastalığında görüldüğünün aksine)
- Karaciğerdeki bakır miktarı normalin 10-100 katına varan artış gösterebilir ve bu durum bilüribin seviyesi ve hastalığın evresi ile doğru orantılıdır.
- Hastaların %80 inde sedimantasyon hızı normalin 1-5 katı artmış bulunur.
- İdrarda bilüribin ve ürobilinojen bulunur.
- Steatoreye ait laboratuar bulguları;
  - Serum 25-hidroksivitamin D ve A vitamini düzeyleri düşüktür.
  - Protrombin (PT) zamanı normal veya uzamış olabilir ve parenteral K vitamini tedavisiyle düzelir.
- Eşlik eden hastalıklara ait laboratuar bulguları;
  - PBS lu hastaların önemli bir kısmında diğer otoimmun hastalıklara ait otoantikorlar bulunur [romatoid artrit, otoimmun tiroidit (hastaların %20 sinde hipotiroidi bulunur), Sjögren sendromu, skleroderma vb.]. Hastaların %80 den fazlasında bir, %40 ından fazlasında da en az iki farklı otoantikor saptanır.

KONJENİTAL KONJÜGE HİPERBİLÜRİBİNEMİ

Dubin-Johnson sendromu (Sprinx-Nelson Hastalığı)

- Bilüribin-glukoronidin hepatositlerden safra kanalikküllerine transportunun yetersiz olduğu, otozomal resesif geçişli bir konjenital hastalıktır. Anormal gen 10. kromozomda bulunur (10q24). Bilüribinin glukoronik asitle konjügasyonu normaldir. Hastalık kronik ve tekrarlayıcı sarılıkla karakterizedir. Hepatomegali ve sağ üst kadran ağrısı bulunabilir. Stresli dönemler dışında hastalık genellikle kompanse halde bulunur. Östrojen ve kontraseptif kullanımında ve gebeliğin son trimestrinde sarılık oluşabilir.

➢ Laboratuvar bulguları

- Bkz.Tablo 6-15
- **Histolojik bulgular:** Karaciğer biyopsisinde sentrilobüler hepatositlerde ve Kupffer hücrelerinde fazla miktarda sarı-kahverengi veya siyah renkte pigment birikimi (lizozomlar) görülür.
- **Temel laboratuar bulguları:** Serum bilüribin seviyesi artmıştır (1,5-6mg/dl) ve konjüge bilüribin hakimiyeti bulunur. Alevlenmeler sırasında nadirde olsa daha yüksek bilüribin seviyeleri görülebilir (< 25mg/dl). Heterozigotlarda bilüribin artışı görülmez. Diğer karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Hemoliz bulgusu yoktur. İdrarda bilüribin ve ürobilinojen bulunur.
- **Diğer testler:** İdrar total koproporfirini genellikle normaldir fakat %80 i korproporfirin I dir (normalde idrar koproporfirinin %25 i koproporfirin I, %75 i koproporfirin III den oluşur) ve bu durum Dubin-Johnson sendromu için diagnostiktir. Bu test heterozigot bireylerin saptanmasında kullanışlı değildir. Dışkı koproporfirini normaldir. BSP (Brom sulphophitalein) atılımı gecikmiştir (normali 45dk iken 90-120dk ya kadar uzayabilir) ve hastalık için patognomotik bir bulgudur, ancak bu test artık günümüzde uygulanmamaktadır.

ROTOR SENDROMU

- Genellikle adolesanlarda ve erişkinlerde saptanan, genellikle asemptomatik seyir gösteren otozomal resesif geçişli herediter bir fastalıktır. Konjüge bilüribinin hepatositler tarafından alımı (uptake), depolanması ve muhtemelen bilüribinin safraya transferinde bir defekt olduğu düşünülmektedir. Gebelik, kontraseptif kullanımı, alkol, enfeksiyonlar ve cerrahi girişimler sarılık oluşmasına neden olabilirler.
- Bkz. Tablo 6-15.

ANKONJÜGE (İNDİREKT) HİPERBİLÜRİBİNEMİ NEDENLERİ

ANKONJÜGE BİLÜRİBİNEMİ

➢ Ankonjuge bilüribinemiye yol açan sebepler

- Eritrosit yıkımının artması
  - İzoimmunizasyon (Rh, ABO ve diğer kan gurubu uyuşmazlıkları)
  - Eritrositlerdeki enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, pirüvat eksikliği, heksokinaz eksikliği, konjenital eritropoetik porfiri, alfa ve gama talasemi vb.)
  - Eritrositlerdeki yapısal bozukluklar (herediter sferositoz, herediter eliptositoz, infantil piknositoz vb.)
  - Yeni doğanın fizyolojik sarılığı
    - Enfeksiyonlar

FİZYOLOJİK SARILIK

➢ Tanımlama

Hemen her yeni doğanda görülen geçici ankonjüge hiperbilüribinemidir (fizyolojik sarılık).

➢ Laboratuvar bulguları

- Normal gelişimini tamamlayarak doğan yeni doğanda üçüncü ve dördüncü günlerde serum bilüribini ortalama 6mg/dl (≤ 12mg/dl) a kadar yükselir ve 5. günde hızla 2mg/dl e iner (faz 1 fizyolojik sarılık). Bu düşüş 5-10. Günler arasında düşmeye devam ederek 1mg/dl in altına iner fakat bazı vakalarda 2mg/dl nin altındaki seviyelere düşüş bir aya kadar uzayabilir (faz II fizyolojik sarılık). Faz 1, hepatositlerdeki glukoronil transferaz enzimi aktivitesindeki eksikliğe ve karaciğer gelen bilüribin miktarındaki artışa bağlıdır (6 kat). Asya toplumunda ve Amerikan yerlilerindeki yenidoğanlarda ortalama serum bilüribin seviyesi diğer ırklara göre yaklaşık olarak iki kat daha fazla artış gösterir (10-14mg/dl) ve daha sık kernikterus görülür. Yaşamın ilk 24 saatinde serum bilüribin düzeyinin 5mg/dl nin üzerinde olması kernikterus riski nedeniyle ömemli bir durumdur ve ileri araştırmaların yapılmasını gerektirir.
- Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde serum bilüribin düzeyi 2mg/dl nin üzerine çıktığında sarılık görülürken yenidoğanda bilüribin seviyesi 6-7mg/dl ye yükselmeden klinik sarılık görülmez. Bu nedenle zamanında doğan yenidoğanların ancak yarısında yaşamın ilk 3 gününde klinik sarılık fark edilebilir.
- Prematür bebeklerde ortalama maksimum bilüribin seviyesi 10-12mg/dl civarındadır ve 5-7. günlerde ortaya çıkar. Bilüribin seviyesindeki yükseklik 1 aya kadar uzayabilir. klinik sarılık görülen her prematüre yenidoğanda kernikterus riski nedeniyle gerekli incelemelerin yapılması gerekir.
- Geçdoğan (Postmatür) bebeklerde ve zamanında doğan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yarısında serum bilüribini 2,5mg/dl nin altındadır ve fizyolojik sarılık görülmez. Annenin fenobarbital veya eroin kullanması durumunda de fizyolojik sarılık hafif olabilir.
- Ankonjüge hiperbilüribinemisi olan gebe kadınlarda göbek kordonu kanında da aynı düzeyde bilüribin bulunurken annede konjuge hiperbilüribinemi varlığında kordon kanındaki bilüribin aynı seviyede değildir.

FİZYOLOJİK OLMAYAN SARILIK

Aşağıdaki patolojik sarılık hallerinde altta yatan neden araştırılmalıdır;

- Serum total serum bilüribin düzeyinin ilk 24 saatte 7mg/dl nin üzerinde olması veya bilüribin seviyesinin günde 5mg/dl den fazla artış göstermesi
- Total bilüribin düzeyinin zamanında doğan beyaz veya siyah bebeklede 12,5mg/dl nin, hispanik ve Asyalı bebeklerde 15mg/dl nin üzerinde olması
- Konjuge bilüribin düzeyinin 1,5mg/dl nin üzerinde olması

ANKONJÜGE HİPERBİLÜRİBİNEMİYE YOL AÇAN HEREDİTER VE/VEYA KONJENİTAL HASTALIKLAR

CRIGLER-NAJJAR SENDROMU (HEREDİTER GLUKORONİL TRANSFERAZ EKSİKLİĞİ)

- Karaciğer hücrelerinde bilüribinin bilüribin glukoronide konjügasyonunu sağlayan glukoronil transferaz enziminin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif geçiş gösteren ve seyrek görülen bir hastalıktır.

➢ Laboratuvar bulguları

Bkz.Tablo 6-15

Tip 1

Histoloji: Karaciğer biyopsisi normaldir.

Temel laboratuvar bulguları: Ankonjüge bilüribin seviyesi artmıştır. Yaşamın birinci veya ikinci gününde ortaya çıkar. Bilüribin seviyesi artarak birinci hafta sonunda 12-45mg/dl ye kadar yükselir ve yaşam boyunca devam eder. Serumda ve idrarda konjüge bilüribin bulunmaz. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir. BSP atılımı normaldir. Dışkıda ürobilinojen belirgin olarak azalmıştır.

➢ Diğer değerlendirmeler

- Tedavi edilmeyen bebekler kernikterus nedeniyle 18 ay civarında kaybedilir.
- Sarılık gelişmeyen ebebeyinlerin mentol, salisilat ve tetrahidrokortizonla glukoronid konjügatları oluşturma kapasitesi azalmıştır.
- Hemolizi ve anne sütü sarılığı olmadığı gösterilmiş olan bebeklerde doğumdan 1 hafta sonra ankonjüge bilüribin seviyelerinin 20mg/dl civarında seyretmesi halinde tip-1 Crigler-Najjar sendromu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

GILBERT HASTALIĞI

- Ankonjüge bilüribinin defektif transportu ve konjügasyonu nedeniyle oluşan, ankonjüge bilüribin seviyesindeki aralıklı yükselmelerle giden, kronik, benign karakterde ve ailevi geçiş gösteren (inkomplet penetranslı otozomal resesiv) bir hastalıktır. Genellikle rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen fark edilir.
- Gebelik, ateşli hastalıklar, egzersiz, aç kalma, alkol ve kontraseptif vb. ilaçlar genellikle sarılığın ortaya çıkmasına yol açar.
- Puberte öncesinde teşhis çok nadirdir.
- Toplumun %3-7 sinde görülür ve hafif semptomatik olabilir.

NEONATAL SARILIK: ANNE SÜTÜ SARILIĞI

Anne sütünde bulunan ve glukorinil transferaz aktivitesini baskılayan pregnanediol adlı maddeye bağlı olarak gelişir.

➢ Laboratuvar bulguları

- Şiddetli ankonjuge hiperbilüribinemi bulunur. Anne sütüyle beslenen bebeklerde dördüncü ve yedinci günlerde ortaya çıkar. İkinci veya üçüncü haftada bilüribin seviyesi 15-25mg/dl ye kadar yükselebilir, ancak vakaların tümünde üç ila on hafta içinde bilüribin seviyesi normale döner. Bilüribin düzeyi emzirmeye ara verildiğinde 2-6 gün içinde 2-6mg/dl kadar düşer, ancak yeniden emzirmeye başlanmasıyla tekrar yükselir. Emzirmeye 6-9 gün ara verildiğinde serum bilüribin seviyesi normal olur.

- Başka vbir anormallik bulunmaz.
- Kernikterus oluşmaz.

LUCEY-DRISCOLL SENDROMU (GEÇİCİ NEONATAL AİLEVİ HİPERBİLÜRİBİNEMİ)

- Anne serumunda sadece gebeliğin son trimestrinde bulunan ve glukoronil transferaz aktivitesini baskılayan bazı faktörlere bağlı olarak gelişir ve doğumdan sonraki ikinci haftada düzelir.
- Yenidoğan bebekte ilk 48 saat içinde ortaya çıkan, genellikle 20mg/dl nin üzerine çıkmayan ankonjüge hiperbilüribinemi bulunur. Hemoliz yoktur. Kernikterus riski yüksektir.

WİLSON HASTALIĞI

- Karaciğerden bakır atılımının defektif olduğu otozomal resesiv geçişli bir hastalıktır. Karaciğerde ve beyinde bakır birikimine yol açarak siroz, nöropsikiatrik hastalık ve kormeada pigmentasyonla sonuçlanır.
- Wilson hastalığı için heterozigot gen genel toplumda 200 kişide bir görülür, bunların %10 unda serum seruloplazmini azalmış ancak karaciğer bakırı artmamıştır (kuru karaciğer dokusunda <200ug/g). Serum bakırı ve seruloplazmini ve idrar bakırı ölçümü heterozigot hastalık teşhisi için yeterli değildir.
- Homozigot gen (klinik Wilson hastalığı) genel toplumda 200.000 kişide bir görülür.
- Karaciğer biyopsisinde bir anormallik bulunmayabileceği gibi, fibrozisle birlikte olan veya olmayan orta veya ileri derecede yağlanma veya aktif veya inaktif karışık tipte (mikronodüler ve makronodüler) siroz görülebilir.

➢ Laboratuvar bulguları

- Hastalığın tipine ve şiddetine göre karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Akut fulminan hepatitle başvuran bir hastada serum AF sesiyesinde orantısız bir düşüklük ve transaminazlarda hafif atış saptandığında Wilson hastalığından şüphelenilmelidir. AF seviyesi genellikle azalmıştır, fulminan karaciğer yetersizliğinde AF / bilüribin oranın 2 nin altında olmasının Wilson hastalığı tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (sırasıyla %100 ve %100).
- Normal kişilerle ve heterozigotlarla karşılaştırıldığında Wilson hastalığında radioaktif bakırın (radiocopper) seruloplazminle bağlanması anlamlı ölçüde azalmıştır. Radyoaktif Cu^{64} in oral veya iv verilmesinden sonra serum seviyesinin zaman içindeki değişimi takip edilir. Wilson hastalığı olmayan kişilerde serumdaki radyoaktif bakır 4-6 saat içinde kaybolur ve daha sonra tekrar ortaya çıkar. Wilson hastalığında bakırın seruloplazmine bağlanması azalmış olduğundan serum Cu^{64} seviyesindeki ikinci yükselme görülmez. Bu test karaciğer biyopsisi yapılamayan vakalarda kullanışlı olabilir ancak transjuguler karaciğer biyopsisinin pratiğe geçmesinden sonra nadiren kullanılmaktadır.
- Şelasyon yapan ajanlar idrarla günde 2-4mg kadar bakır atılımı sağlarlar (D-penicillamin vb.).

TABLO 6-15. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan ve asemptomatik seyreden herediter sarılıklarda ayırıcı tanı

			Ankonjüge hiperbilürübinemiler		
			Crigler-Najjar Sendromu		
	Dubin-Johnson Sendromu	Rotor Sendromu	Gilbert hastalığı	Tip I	Tip II
Sıklık	Nadir	Seyrek	Toplumda <%7	Çok seyrek	Nadir
Kalıtımsal geçiş	OR	OR	OD	OR	OD
Serum total bilürübin (mg/dL)	2-7; ≤25	2-7; ≤20	<3; ≤6	>20	<20
	% 60 direkt	%60 direkt	Çoğunluğu indirekt; Açlıkla artar	Tümü indirekt	Tümü indirekt
Bilürübin mekanizmasındaki bozukluk	Konjüge organik anyonların ve bilürübinin safraya atılımında bozukluk		Hepatik UDP-glucuronyl tranferase aktivitesi azalmıştır		Belirgin azalma
Konjügasyon gerektiren boyaların atılımında bozukluk (BSP vb.)	Evet. Başlangıçta hızlı düşüş, 45-90 dk da tekrar yükselme görülür	Evet Yavaş düşer ve daha sonar yükselme göstermez	Hastaların %40 ında hafifçe bozuk olabilir	Bulunmaz	
Fenobarbital etkisi			Normale düşürür	Yok	Belirgin azalma
İdrar Kopropofirin; total	Normal	Artmış			
I/III*	> %80	> %80			
Sariliğin ortaya çıktığı yaş	Çocukluk ve adolesan	Adolesan ve genç erişkin	Adolesan	Bebeklik	Çocukluk ve adolesan
Klasik klinik bulgular	Genç erişkinlerde asemptomatik sarılık	Asemptomatik sarılık	Erken erişkinlikte ortaya çıkar, sıklıkla ilk olarak uzun süren açlıkta farkedilir , hastaların %40 dan azında çok hafif hemoliz bulunur	Sarılık, bebekte ve genç erişkinde kernikterus	Asemptomatik sarılık, kernikterus nadirdir.
Oral kolesistografi	Genellikle safra kesesi dolmaz	Normal	Normal	Normal	Normal
Karaciğer biyopsisi	Karakteristik pigment birikimi	Pigment yok	Normal		
Tedavi	Gerekmez	Yok	Gerekmez	Karaciğer tranplantasyon fenobarbitale cevap alınmaz	Fenobarbital
Hayvan modeli	Corriedale koyunu			Gunn faresi	

OD, Otozomal dominant, OR, Otozomal ressif; BSP, brom sufo ftalein; UDP-glucronyl transferase, uridine-diphosohate glucoronosyl-transferase.
*Normalde coproporphyrin III total koproporfirinin %75 ini luşturur.

➢ Diğer değerlendirmeler

- Viral hepatit serolojisi negatif olan her hepatitli hastada Wilson hastalığı olasılığı uzaklaştırılmalıdır. Coombs negatif hemoliz (nekrotik karaciğerden salınan bakıra bağlıdır) ve/veya nörolojik semptomların varlığı Wilson hastalığının erken teşhis ve tedavisini sağlayabilir.

TRAVMA

Karaciğerde yaralanma, hematom veya vasküler lezyon olabilir.

➢ Laboratuvar bulguları

- **Temel laboratuar bulguları:** Travmadan 8-12 saat sonra serum LDH seviyesi yükselir (>1400 U). Herhangi bir hasarlanmaya bağlı şokta da LDH seviyesi artabilir. Diğer serum enzimleri ve karaciğer fonksiyon testleri tanıda genellikle yardımcı değildir.

Kaynak:

Dobrucalı A. Sindirim Sistemi Hastalıkları. Tanıda Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması. Ed: Ulakoğlu EZ. Istanbul Tıp Kitabevi,Istanbul,9.Baskı,2014,6.Bölüm,S.562-651, (Çevirisi yapılmış kitapta bölüm yazarlığı).