

Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliğine Yaklaşım

Approach to Elevated Liver Function Tests

Öz

Karaciğer pek çok fonksiyonu bir arada barındıran, oldukça kompleks yapıda bir organdır. Karaciğer hasarlanmasında, klinik olarak sessiz laboratuvar anomalilerinden dramatik ve hızla ilerleyen karaciğer yetmezliğine uzanan geniş bir klinik ve laboratuvar spektrum saptanabilir. Etiyoloji ve karaciğer rezervi belirleyici olmakla birlikte; karaciğer hastalıklarının tanısında, seyrini ve prognozunu belirlemede tek başına kullanılacak bir testin olmaması nedeni ile karaciğer fonksiyon testlerinin tamamının detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Abstract

Liver is a complex organ with many functions. In liver injuries, the clinical and laboratory spectrum will range from silent laboratory abnormalities to dramatic and rapidly progressive liver failure. Although the etiology of illness and the reserve of liver are determinant factors; all the liver function tests should be evaluated together to diagnose; determine the clinics and prognosis of the illness; since there is no single test for it.

Giriş

Karaciğer fonksiyon testleri, semptomatik olguların yanı sıra asemptomatik olguların da genel sağlık kontrollerinin artması nedeni ile, hekimlerin sıklıkla yorumlamak zorunda kaldıkları tetkikler arasında yer almaktadır. Karaciğer pek çok fonksiyonu bir arada yürüten mükemmel bir metabolik organdır. Organın ana yapısını oluşturan hepatositler karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasını düzenlemenin yanısıra, albumin, pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin sentezinde; pek çok ilaç ve kimyasal maddenin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Hepatositlerde safra sentezi, regülasyonu ve sekresyonu yapılmakta, Kupfer hücreleri sayesinde de immünolojik fonksiyonlar yürütülmektedir.

Karaciğer enzimlerinden en önemlileri aminotransferazlar (AST ve ALT) ve alkalen fosfataz olarak kabul edilmektedir ancak bu testler karaciğere ait bir fonksiyonun ölçüsü değildir. Aksine bu testler, karaciğer hastalığının tanımlanmasında, ayırıcı tanısında, şiddetinin ve prognozunun belirlenmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemlidir. Testlerin hiçbirisi karaciğer fonksiyonlarını tek başına gösteremez, bu nedenle pek çok testin bir arada yorumlanması gereklidir. En sık kullandığımız tetkikler ise ALT, AST, ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama-glutamil transpeptidaz), 5'NT (5'nukleotidaz), total ve direkt bilirubin, albümin ve protrombin zamanıdır.

Dr. Funda Uğur KANTAR
Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi
Çiğli-İzmir

Tel/phone: +90 532 760 70 28
E-mail: fundaugurkantar@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Karaciğer, karaciğer
fonksiyon testleri

Keywords:

Liver, liver function tests

Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikle çok iyi bir anamnez alınarak risk faktörleri tanımlanmalı; ardından yapılacak fizik muayene ile etiolojiye yönelik bulguların, özellikle de kronik karaciğer hastalığı bulgularının saptanması hedeflenmelidir. Karaciğer tetkiklerin artış paterni de tanıya yardımcı olabilir. Hepatosellüler paternde enzim yüksekliğinde özellikle aminotransferazlarda artış saptanır, bilirubin değeri artmış olabilir, karaciğerin sentez fonksiyonu bozulabilir. Kolestatik paternde enzim yüksekliği olan hastalarda ALP değerinin aminotransferazlara göre oldukça arttığı gözlenirken bilirubin değerleri artabilir, sentez fonksiyonu bozulabilir. Bu iki patern dışında izole hiperbilirubineminin hakim olduğu üçüncü bir grup hasta olabilir, bu grupta ALP ve aminotransferazlar normaldir. Görüldüğü gibi, bilirubin her grupta da yüksek olabilir, bu nedenle ayırmda belirleyici değildir. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların akut karaciğer yetmezliği açısından da değerlendirilmesi gereklidir. Bu hastalarda enzim yükseklikleri ile beraber hepatik ensefalopati ve protrombin yüksekliğinin saptanması, akut karaciğer yetmezliği varlığını düşündürmelidir. Akut karaciğer yetmezliği olan hastaların, karaciğer nakli açısından değerlendirilmesi ve mümkünse karaciğer nakli yapılan bir merkeze yönlendirilmesi hayattır.

Aminotransferazlar

Serum aminotransferazlar ,akut hepatosellüler hasarlanmanın en önemli göstergelerindedir. ALT ve AST, alanin ve L-aspartik asitteki alfa-amino grupların, ketoglutarik asitteki alfa-keto gruba transferini katalize eder. AST hem sitozolik, hem de mitokondriyal bir enzimdir, karaciğer dışında kalp ve iskelet kasında, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunur. ALT ise sitozolik bir enzimdir, en fazla karaciğerde bulunur, bu nedenle karaciğer hasarını göstermede AST den daha spesifiktir.

Serum transaminaz değerlerinde yükseklikler, bu enzimlerden zengin olan dokuların hasarını gösterdiği gibi, hücre membran geçirgenliğindeki değişikliğin de göstergesi olabilir. Aminotransferazların salınımı için hepatosit nekrozu gerekli değildir, ayrıca aminotransferaz değerlerindeki yükseklik karaciğer hasarının derecesi ile korelasyon göstermez (1).

Aminotransferazlar idrarla atılmazlar, safraya az miktarda geçebilir, eliminasyonu genel olarak retiküloendotelial sistem üzerinden gerçekleşir, AST 'nin yarılanma ömrü ALT 'den biraz daha hızlıdır (17±5 saat; 47±10 saat) (2).

Serum aminotransferaz değerleri farklı laboratuvarlarda değişkenlik gösterebilir. Bu durum tamamen teknik bir konu olup normal serum AST ve ALT değeri için standart bir referans bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar ALT değerinin yaş ile azaldığını göstermektedir(3). Normal referans aralığının altında bulunan aminotransferaz değerlerinin ise klinik bir önemi yoktur. Özellikle hemodiyaliz programındaki böbrek hastalarında ve vitamin B6 eksikliğinde görüldüğü belirtilmektedir(4).

Aminotransferazlarda >1000 u/L değerinin üzerinde artışlarda viral hepatitler (A dan E ye kadar), toksik hepatit ve iskemik hepatit akla gelmelidir, daha nadiren otoimmün hepatit, akut Budd-Chiari sendromu, fulminant Wilson hastalığı ve biliyer sistemde akut tıkanma düşünülebilir.

Serum AST ve ALT oranı da bazı spesifik durumlarda, özellikle alkolik hepatitte tanısal olabilir. AST değeri 300 U/L nin altında ise, AST nin ALT ye oranı >2 ise alkolik karaciğer hastalığını düşündürürken oranın >3 olması şiddetle alkolik karaciğer hasarını düşündürür (5). Bunun nedeni alkolik karaciğer hastalığı olan kişilerde piridoksal 5'fosfat düzeyinin azalmış olmasıdır, piridoksal fosfat ALT sentezinde AST sentezine göre daha fazla gereklidir(6). Gama-glutamil-transpeptidaz enzim yüksekliği, alkolik karaciğer hastalığını destekleyen bir bulgudur.

AST'nin ALT'ye oranının arttığı başka bir hastalık grubu kas hastalıklarıdır. Kas hastalıklarında genellikle AST seviyesi <300 u/L'dir ancak rabdomyoliz gibi nadir durumlarda aminotransferaz seviyesi, akut hepatosellüler hasarlanmadaki değerlerine ulaşabilir. Başlangıçta AST/ALT değeri >3 iken, AST'nin yarı ömrünün daha kısa olması nedeni ile oran hızla 1:1'e yaklaşır. Kronik kas hastalıklarında AST/ALT oranı 1'e yakındır(7). Serum kreatinin kinaz ve aldolaz değerleri, kas hastalığının tanısına yardımcı olan diğer tetkiklerdir.

Kronik viral hepatit ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalıklarında AST/ALT oranı <1 olmakla beraber, siroz gelişimi ile birlikte oran >1 olabilir. Sirozda AST/ALT oranının artmış olması, hepatik kan akımının bozulması, ve bunun sonucunda hepatik sinüzoidal AST alımının azalması ile açıklanabilir (8). Aminotransferaz yüksekliğinin nedenleri ve tanıda yardımcı tetkikler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Aminotransferaz Yüksekliği Olan Hastaya Yaklaşım

Hastaların çoğunluğunda aminotransferaz değerleri 5 kat fazla değildir ve genellikle rutin tarama sırasında saptanan asemptomatik yükseklikleri içerir. Hastaların değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken, testin tekrar edilmesi ve yüksekliğin konfirme edilmesidir. Aminotransferazlardaki yükseklik devam ediyorsa, hastanın medikal geçmişi, kullandığı ilaçlar, tamamlayıcı veya alternatif tedavi öyküsü ve madde bağımlılığı sorgulanmalıdır. Pek çok ilacın serum aminotransferaz değerlerini yükseltme potansiyeli olmakla birlikte; özellikle NSAID'lar, antibiyotikler, antiepileptikler ve antitüberküloz ilaçlarının etkisi daha fazla görülmektedir(4). Aminotransferaz yüksekliklerinden sorumlu bir ilaç tespit edilebilirse, ilaç kesilmeli ve serum enzimleri takip edilmelidir. Hastanın şüpheli ilacı tekrar kullanması ve enzim yüksekliğine neden olduğunun saptanması tanıyı konfirme eden ancak rutinde kullanılması önerilmeyen bir yöntemdir.

Tablo 1. Aminotransferaz yüksekliğinin nedenleri ve tanıya yardımcı tetkikler .

Aminotransferaz yüksekliğinin nedenleri	Tanıya yardımcı tetkikler
Kronik, hafif düzeyde artış, ALT>AST (<5x normal)	
Karaciğer kaynaklı nedenler	
İlaçlar, toksinler	Serum asetaminofen düzeyi, anamnez
Kronik viral hepatit	Hbs Ag, Anti Hbc, Anti-HCV,
Steatoz, steatohepatit	Ultrasonografi, BT, MR
Otoimmün hepatit	ANA, AMA, ASMA, anti-LKM, SPE
Hemokromatozis	Transferin saturasyonu, ferritin, HFE gen testi
Wilson hastalığı	Seruloplazmin,oftalmolojik bakı, idrar bakır atılımı
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Alfa-1 antitripsin
Karaciğer kaynaklı olmayan nedenler	
Çölyak hastalığı	Doku transglutaminaz antikoru
Hipertiroidi	Serbest T3, T4, TSH
Kronik, hafif düzeyde artış, AST>ALT	
Karaciğer kaynaklı nedenler	
Alkol ilişkili karaciğer hasarı Siroz	Alkol kullanım öyküsü
Karaciğer kaynaklı olmayan nedenler	
Hipotiroidi	Serbest T3, T4, TSH
Makro-AST	Makro-globulinler
Myopati	Kreatinin kinaz, aldolaz
Aşırı egzersiz	Kreatinin kinaz, aldolaz
Akut, ileri düzeyde artış, ALT>AST (>20-25 x normal)	
İlaçlar ve toksinler	Anamnez
Akut viral hepatit	Anti HAV IgM, Anti Hbc IgM,
Otoimmün hepatit	ANA, AMA, ASMA,anti-LKM
İskemik hepatit	Kardiyak inceleme
Wilson hastalığı	Seruloplazmin, oftalmolojik bakı, idrar bakır atılımı
Akut safra kanal obstrüksiyonu	Radyolojik değerlendirme
Akut Budd-Chiari sendromu	Radyolojik değerlendirme
Hepatik arter bağlanması	Radyolojik değerlendirme
Akut, ileri düzeyde artış, AST>ALT	
Karaciğer kaynaklı nedenler	
Alkolik karaciğer hastalığı zemininde ilaç veya toksin etkisi	Anamnez
Karaciğer kaynaklı olmayan nedenler	
Akut rabdomyoliz	Kreatinin kinaz

Sadece ilaçlar değil, bitki veya toksin kullanımına bağlı olarak da aminotransferaz yüksekliği görülebilmektedir. Klinik olarak hafif enzim yüksekliği görülebileceği gibi, karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen ciddi hasarlanma da olabilir. Toksik karaciğer hasarı, toksinin alımından sonraki 1-2 ay içerisinde görülebilir(9).

Aminotransferaz yüksekliğine neden olacak bir ilaç veya toksin öyküsü saptanamazsa, bir sonraki basamakta hasta, sık görülen karaciğer hastalıkları açısından tetkik edilmelidir. Viral hepatitler, hemokromatozis, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, bunlar arasında sayılabilir. Yukarıda sayılan hastalıklar saptanamazsa, daha nadir görülen hastalıklardan -1 antitripsin eksikliği ayırıcı tanıya girmelidir. Ekstrahepatik hastalıklar

arasında tiroid hastalıkları ve çölyak hastalığının da aminotransferaz yüksekliği yapabileceği unutulmamalıdır.

Karaciğerin doğrudan tutulduğu sistemik hastalıklar da ayırıcı tanıya yer almalıdır. Amiloidoz, Hodgkin ve non-Hodgkin gibi hematolojik hastalıklar, akut ve kronik kalp yetmezlikleri ve romatolojik hastalıklardan sistemik lupus eritematosus (SLE), bu listede bulunmalıdır. Sistemik enfeksiyonlarda da pek çok mekanizma ile hepatik disfonksiyon görülebilir.

Yapılan tüm tetkiklere rağmen enzim yüksekliğinin nedeni bulunamazsa, karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. (Şekil 1) Hastanın enzimlerinin normalin üst değerinin 2 katından daha az olması ve genel durumunun iyi olması durumunda, hasta 6 aya kadar klinik ve laboratuvar tetkikleri ile izlenebilir. Ancak hastanın genel durumunun kötü ol-

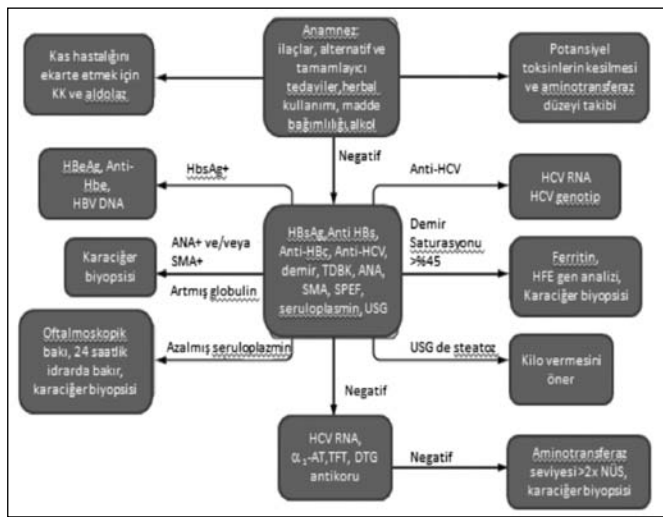
ması, enzim değerlerinin artması durumunda karaciğer biyopsisi geciktirilmemelidir.

Takiplerde aminotransferaz yüksekliğinin gerilemesi, karaciğer hastalığının düzelmesi olarak yorumlanabilir ancak ani ve çok fazla düşüş olması hepatositlerin aşırı derecede yıkıma uğradığının bir göstergesidir, kötü prognozu işaret eder. Bu hastalarda protrombin zamanında uzama ve bilirubin değerlerinde artış da görülebilir. Sirozlu hastalarda, karaciğer fonksiyonları ileri derecede azalsa bile eğer parankim nekrozu yoksa aminotransferaz düzeyleri normal ya da normale yakın olabilir.

Sepsis ve Karaciğer Hasarı

Karaciğer, konak savunmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Bir taraftan sepsise neden olan bakterilerin, endotoksinlerin, sepsis sırasında oluşan vasoaktif maddelerin klerensini, detoksifikasyonunu sağlarken, diğer yandan da konak savunmasında yer alan hücrelerin aktivasyonunu düzenlemektedir. Yani hem enflamatuvar mediatörlerin kaynağıdır, hem de mediatörlerden etkilenen organ olmak durumundadır.

Sepsisin indüklediği karaciğer disfonksiyonu primer ve sekonder bozukluk olarak sınıflandırılabilir. Primer karaciğer disfonksiyonu şok ve resüsitasyon sonrası gelişir ve sistemik veya mikrosirkülatuvar bozuklukla ilişkilidir. Karaciğerde oluşan hipoperfüzyon ve endotoksemi, primer karaciğer hasarına yol açar. Erken dönemde destek tedavisi ile hasta kontrol altına alınabilir ancak tablo ilerlerse DİK, kanama, fulminan karaciğer yetmezliği gibi tablolar ortaya çıkar. Sekonder karaciğer yetmezliğinin ise bakteri ve endotoksinin tetiklediği enflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Süreç sonunda hepatosit



Şekil 1. Asemptomatik serum aminotransferaz yüksekliğine yaklaşım (4). 1 -AT, Alfa-1-antitripsin; ANA, Antinükleer antikor; DTG, doku transglutaminaz ; KK, Kreatinin kinaz; NÜS, normal üst değer; SMA, düz kas antikor; SPEF, serum protein elektroforezi; TDBK, total demir bağlama kapasitesi; TGT, tiroid fonksiyon testi;

dejenerasyonu, ve/veya apoptozu, endotel hücre hasarı, lökositlerin parankime migrasyonu ve sinüzoidal değişiklikler ortaya çıkar. Hepatosit işlevlerindeki bozukluk beraberinde intrasellüler safra konjesyonunu getirir. Sepsiste karaciğerde histopatolojik olarak en fazla gözlenen bulgu intrahepatik kolestazdır. Ayrıca Kupffer hücre hiperplazisi, portal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit değişiklikleri ve steatoz da görülür (10).

Kalp Hastalıkları ve Karaciğer

Kongestif kalp yetmezliği varlığında hepatik kan akımı azalır, hepatik ven basıncı artar ve arteryal oksijen saturasyonu düşer. Sağ taraflı kalp yetmezliğinde artmış santral venöz basınç hepatik sinüzoidleri direkt olarak etkiler; sentilobüler konjesyona ve sinüzoidal ödeme neden olur, oksijen gelişini daha da azaltır. Klinik olarak bu hastalarda sağ üst kadran hassasiyeti ve hepatomegali saptanabilir. Karaciğer fonksiyonları bozulur; kalp yetmezliğinin derecesine göre özellikle aminotransferazlarda, bilirubin değerinde (genelde 3mg/dl'den az) ve protrombin zamanında artış görülebilir (11). Sinüzoidal hipertansiyon ve konjesyon sonrasında serum asit-albumin gradienti yüksek olan asit gelişimi görülebilir. Histolojik olarak hepatositlerde atrofi, sinüzoidal distansiyon ve sentrilobüler fibrosis görülebilir. Bu hastalarda konjestif hepatopati varlığı, kalp yetmezliği prognozunu değiştirmez. Tedavi kalp yetmezliğini düzeltmeye yönelik olmalıdır.

İskemik hepatit, genellikle karaciğer hastalığı dışındaki nedenlerle sağlık merkezine başvuran hastalarda, çok yüksek serum aminotransferaz seviyelerinin saptanması ile ortaya çıkar. İskemik hepatit olgularında %70 kardiyovasküler hastalık mevcuttur, bunu solunum yetmezliği ve sepsis izler (12). Şok, dehidratasyon, kanama, sepsis, poliarteritis nodoza, disekan aort anevrizması, bakteriyel endokardit, hepatik arter bağlanması ve yanıklarda da akut iskemik hepatit görülebilir (13). Hastaların %50 'sinde hipotansiyon saptanır ancak iskemik hepatit gelişimi için şart değildir. Hastalarda primer hastalığa ait bulgular yanısıra serebral perfüzyon bozukluğuna bağlı mental durum değişikliği görülebilir. Aminotransferaz düzeyleri oldukça artmıştır (>3000U/L), LDH, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri de yüksektir. Histolojik olarak hepatosit yapısı korunmuştur ancak sentrilobüler nekroz görülebilir. Aminotransferaz değerleri hemodinamik bozukluktan sonraki 1-3 gün içinde maksimum değerini alırken, hemodinamik bozukluğun gerilemesi ile 7-10 gün içinde normal değerini alacaktır. İskemik hepatit spesifik tedavisi yoktur, altta yatan sorunun düzeltilmesi gerekmektedir. İskemik hepatit multiorgan yetmezliğinin bir parçası ise, kötü prognoz göstergesidir.

Romatolojik Hastalıklar ve Karaciğer

Romatolojik hastalıklardan özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE) ve romatoid artrit karaciğer fonksiyon

bozukluğu görülebilir. SLE hastalarında aminotransferaz yüksekliği hastaların %80'inde saptanabilir. Romatoid artritte en sık görülen laboratuvar anomaliliği ise serum alkalen fosfataz (ALP) değerinde yükselmedir. Açıklanamayan hepatik vasküler trombozu olan olgularda antifosfolipid sendromu mutlaka araştırılmalıdır. Sjögren sendromu da ALP yüksekliğinin saptanabildiği, primer biliyer siroz ile birlikte görülebilen bir romatolojik hastalıktır (13).

Kolestaz Göstergesi Olan Belirteçler

Kolestaz ayırıcı tanısında yardımcı olan testler, bilirubin, safra asitleri, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, 5' nükleotidaz ve lösin aminopeptidazdır.

Bilirubin

Bilirubin hem'in yıkım ürünüdür (ferroprotoporfirin IX). Günde yaklaşık 4 mg/kg bilirubin sentezlenir, bunların %80'i yaşlanmış eritrosit içindeki hemoglobinin ve kemik iliğindeki eritrosit öncüllerinin yıkımı ile ortaya çıkarken, geri kalanı ise tüm vücutta yaygın olarak bulunan myogloblin ve sitokrom gibi hem-proteinlerinin yıkımı ile oluşur. Bilirubin oluşumundaki ilk basamak, dalak ve karaciğerdeki retikulo-endotelyal hücrelerin mikrozomlarında bulunan hemoksijenaz ile hemoglobinin parçalanması sonucu ortaya çıkan hem'in biliverdine dönüşmesidir. Daha sonra sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz ile biliverdin bilirubine dönüşür (14).

Bilirubin suda çözünmez ve kanda transportu için konjugasyon süreci gerekir. Konjuge olmayan bilirubin başlangıçta albümin ile bağlanır, albümin-bilirubin kompleksi hepatik sinüzoidleri kaplayan endotel den geçerek disse aralığına girer ve burada albüminden ayrılır. Bu aşamadan sonra bilirubin hepatositler tarafından anyon transport proteinleri yardımı ile hücreye alınır (uptake). Hepatosit içinde sitozolik proteinlerden olan ligandin ile bağlanarak endoplazmik retikuluma taşınır (transport). Burada glukuronil transferaz enzimi aracılığı ile glukuronik asit ile konjuge olur, bilirubin mono ve di-glukronit haline gelir (konjugasyon). Bu reaksiyonlar sonucunda suda eriyebilir hale gelen bilirubin, ATP bağımlı bir proses ile kanaliküler membrandan geçerek Multidrug resistans related protein (MRP-2) aracılığı ile safraya ulaşır (ekskresyon). Bilirubin metabolizmasındaki tek enerji bağımlı basamak budur; ileri dönem karaciğer hastalıklarında bile neden özellikle konjuge hiperbilirubinemi olduğunu açıklamaktadır.

Safra ile gastrointestinal sisteme giren konjuge bilirubin, değişikliğe uğramadan distal ileum ve kolona kadar gelir. Burada bakteriyel beta-glukuronidaz enzimi ile hidrolize edilerek konjuge olmayan bilirubin ve ardından ürobilinojene dönüşür. Ürobilinojenin %80-90'ı dışkı ile ya hiç değişmeden, ya da oksitlenerek ürobilin halinde atılır. Kalan %10-20 ürobilinojen geri emilerek portal ven yolu ile karaciğere gelerek tekrar safraya katılır. Çok küçük bir bölümü ise böbrekte glomerullardan filtre olarak idrara geçer. Konju-

ge olmayan bilirubin idrarda bulunmaz çünkü albümine bağlanan bilirubin glomerulden filtre olmaz. İdrarda bilirubin varlığı, hepatobiliyer hastalıklara bağlı konjuge bilirubin olduğunu düşündürür.

Hiperbilirubinemiye Yaklaşım

Hiperbilirubinemi,

- 1- Hemoglobinin artmış yıkımına,
- 2- Hepatosellüler uptake, konjugasyon ve ya ekskresyon metabolizmasındaki bozukluklardan,
- 3- Konjuge olan veya olmayan bilirubinin hasarlanmış hepatosit veya safra kanallarından regülgasyonuna bağlı olarak gelişir.

Konjunktival ikter varlığı, total serum bilirubin değerinin en az 3mg/dl olduğunun göstergesidir fakat konjuge olmayan bilirubin ayrımını vermez. İdrarın çay veya kola rengine olması ise konjuge hiperbilirubinemi bulgusudur. Ancak hemoglobin ve myogloblin de idrarı aynı renge boyadığı unutulmamalıdır. Konjuge bilirubinin renal eşiği 1mg/dl'nin altında olduğu için, bilirubinüri klinik sarılıktan daha önce saptanır (14).

Hiperbilirubineminin değerlendirilmesinde ilk basamak konjuge olan –olmayan bilirubin ayrımının yapılmasıdır. Total bilirubinin %15'inden daha azı konjuge ise, hastada unkonjuge bilirubin yüksekliğinden bahsedilebilir. Bu durumda artmış bilirubin oluşumu, hepatik uptake ve hepatosit içi transport bozuklukları, bilirubin konjugasyon bozuklukları düşünülmelidir (4).

Konjuge hiperbilirubinemide ise, total bilirubinin %15'inden fazlası, tipik olarak ise %50'den fazlası konjuge formdadır. Bu durum; safranın karaciğerden ekskresyon bozukluklarının yanı sıra, intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz yapan durumlarda da görülür. İzole konjuge bilirubin yüksekliği yapan durumlarda ALP ve GGT değerlerinin normal olması ayırıcı tanı için anlamlıdır. Hepatosellüler hastalık ve biliyer obstrüksiyon ayrımında bilirubin değeri kesin bir gösterge olamaz ancak obstrüktif patolojilerde bilirubin düzeyi gittikçe artar ve 10-30mg/dl düzeyine kadar ulaşabilir. Bilirubin düzeyinin 30 mg/dl den yüksek olması daha çok hepatosellüler hasarı düşündürmektedir. Erişkinde izole hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Crigler Najjar sendromu, kalıtsal bilirubin konjugasyon bozukluğu olan sendromlardan birisidir. Otozomal resesif geçişli olan hastalıkta karaciğerde UDP-glukuronil transferaz aktivitesi azalmıştır; tip 2 'de %10'un altında iken, tip 1 'de enzim aktivitesi tamamen kaybolmuştur. Crigler Najjar tip2'de serum bilirubin seviyesi 20mg/dl'nin altında iken, tip 1'de çok daha yüksek değerlere ulaşır, kernikterus riski oldukça fazladır. Gilbert sendromu, UDP glukuronil transferaz aktivitesinin, normalin 1/3'üne kadar düştüğü , prevalansı %6-12'yi bulan , sık görülen bir sendromdur. Hastalarda bilirubin değeri genellikle 3mg/dl'nin altındadır.

Dubin Johnson sendromu, hafif derecede kronik konjuge hiperbilirubinemi ile karakterize bir hastalıktır. Multidrug resistans related protein (MRP-2) geninde mutasyonlar olduğu bilinmektedir. Hastalarda safra kanalikülleri içine safra atılımının selektif bozukluğu mevcuttur ancak safra içine safra asid, atılımı normaldir(15). Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta bilirubin dışındaki karaciğer fonksiyon testleri ve serum safra tuzu düzeyi normaldir. Ancak bilirubin değerinde 20 mg/dl'ye kadar olan artışlar saptanabilir (16). Rotor sendromu da otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalık olup, buradaki problemin organik anyon transport proteinleri olan OATP1B1 ve OATP1B3'ün beraber eksikliği olduğu öne sürülmektedir. Her iki hastalıkta da safranın kanaliküler membrandan konjuge bilirubinin atılımında azalma vardır, ancak her iki hastalığın da prognozu iyidir.

Hiperbilirubineminin derecesi ve süresi, kritik bir prognostik gösterge olarak değerlendirilmemiştir. Viral hepatitlerde yüksek serum bilirubin değerleri, hepatosellüler hasarın fazlalığını ve hastalık sürecinin uzun olduğunun göstergesidir. Serum total bilirubin değeri alkolik hepatitte kötü seyrin bir göstergesidir, aynı zamanda MELD skorunun önemli bir komponentidir (4).

Safra Asitleri

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir. Primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodoksikolik asit, glicin veya taurin ile konjuge olduktan sonra safraya atılır. Açlıkta büyük bölümü safra kesesinde depolanır. Post-prandial dönemde duodenuma boşalan primer safra asitleri, barsak bakterilerinin etkisi ile sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asit haline çevrilir. Hidrofobik ve hidrofilik özellikleri bir arada taşıyan safra asitleri, ince barsakta özellikle kompleks lipidlerin hidrolizine yardımcı olur, bu şekilde lipidlerin çözünürlüklerinin artmasına ve yağda eriyen vitaminlerin gastrointestinal kanalda taşınmasına yardımcı olur. Safra asitlerinin büyük bir kısmı terminal ileumdan tekrar absorbe edilir ve portal akım aracılığı ile tekrar karaciğere gelir. Safra asit değerinin stabil kalmasına etkili faktörler; hepatik kan akımı, safra asitlerinin karaciğerden geri emilimi, safra asitlerinin sekresyonu, intestinal motilite ve terminal ileumun bütünlüğü olarak sayılabilir.

Serum safra asitleri karaciğer disfonksiyonunun sensitif ancak spesifik olmayan bir göstergesidir. Kolestatik karaciğer hastalıklarında safra asitlerinin artmış olmasına rağmen Gilbert sendromu ve Dubin-Johnson sendromunda artış olmaması ayırıcı tanı için anlamlıdır. Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklarda safra asit düzeyi 25 katına kadar yükselebilir(17). Gebelerde kaşıntılı kolestatik tablolarda safra asitleri yüksek bulunur. Sağlıklı gebelerde serum safra asit düzeyleri gebe olmayan kadınlara göre hafif bir artış gösterir. Geç dönem gebelikte serum safra asitlerinin 11 mikromol/l'te kadar olan düzeyleri normal kabul edilmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazında gli-

Tablo 2. Erişkinde izole hiperbilirubinemi nedenleri

Unkonjuge hiperbilirubinemi nedenleri

Bilirubin üretiminde artış

Hemoliz ve hemolitik anemi
İnefektif eritropoez
Hematomlar ve masif kan transfüzyonları

Hepatik uptake, transport ve konjugasyon bozuklukları

İlaçlar: Rifampisin, probenesid, vs
Gilbert sendromu
Crigler Najjar sendromu tip I ve II

Konjuge hiperbilirubinemi nedenleri

Safranın ekskresyon bozuklukları

Dubin Johnson sendromu
Rotor Sendromu

sin ve taurin ile konjuge edilmiş safra asitleri, özellikle de taurokolat düzeyleri 2-5 kat artmıştır (18). Nadiren total safra asit seviyesi 10-25 kat kadar yükselebilir(19). Siroz hastalarında serum safra asidi düzeyinin artması fonksiyonel hepatosit miktarının azalmasına, safraya atılım bozukluklarına ve portosistemik şantlara bağlıdır.

Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP; erişkinde özellikle karaciğer ve kemikten sentezlenmekte birlikte; plasenta, lökositler, ince barsağın fırçası kenarı ve böbrek proksimal tubullerinden de köken alır. Karaciğerde hepatositlerin kanaliküler membranında bulunur, belirgin bir fonksiyonu tanımlanmamıştır. Serum yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür, serumdan temizlenmesi biliyer traktüs veya karaciğerin fonksiyonel kapasitesinden bağımsızdır (20). Hepatobiliyer hastalıklarda serum ALP değerlerindeki artış, enzim sentezinin artması ve safra ile ALP atılımının bozulması sonucu seruma geçmesine bağlıdır.

ALP pek çok dokudan sentezlendiği için, yüksekliği karaciğer veya karaciğer dışındaki nedenlerle olabilir. Fizyolojik olarak gebeliğin 3. Trimestrinde plasental kaynaklı olarak; gelişim çağındaki çocuklarda ise kemik kaynaklı olarak yükselebilir.

İzole ALP yüksekliği olan hastalarda öncelikle enzimin kaynağı saptanmalıdır (Şekil 2). ALP yüksekliğinde GGT veya 5' nukleotidaz enzim yüksekliğinin eşlik etmesi, hepatobiliyer hastalık göstergesidir. Ancak en kesin çözüm elektroforez yöntemi ile ALP izoenzimlerinin saptanmasıdır. Karaciğer kaynaklı olduğu ortaya çıkan ALP yüksekliği, kolestatik karaciğer hastalığının bir göstergesidir. Özellikle transaminazlara göre daha fazla artmış ALP değerleri kolestazı gösterir. Kronik intrahepatik veya ekstrahepatik kolestazda hastaların %75 inde ALP değerinin 4 kat arttığı görülmektedir, daha düşük ALP değerleri spesifik olmayıp etiolojik spektrum oldukça geniştir.

Hastaların ilaç öyküsü çok iyi sorgulanmalı ve ALP yüksekliği yapabilecek bir ilaç kullanımı saptandığında biran önce

kesilmelidir. Enzim seviyesindeki düşüş, etiolojiyi ortaya çıkartmaktadır ancak safra kanalı hasarı gelişmişse, (kaybolan safra kanalı sendromu), kolestatik değişiklik kalıcı olabilir.

Radyolojik değerlendirme kolestaz tanısında oldukça etkili bir yöntemdir (Şekil 3). Biliyer sistem görüntülemesinde intrahepatik safra kanallarının normal olması intrahepatik kolestaz nedenlerini düşündürürken, dilate kanalların olması ekstrahepatik kolestazın araştırılmasını gerektirir. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz nedenleri Tablo 3 ve 4'de belirtilmiştir.

Ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığına bağlı kanıtlar varsa, ERCP hem tanısal hem de tedavi açısından uygun bir yaklaşım olacaktır. BT, MRCP, PTK ve EUS, etiolojiye yönelik kullanılabilen diğer tetkiklerdendir.

Tetkikler sonrasında ALP yüksekliğine neden olabilecek patoloji saptanamazsa ve ALP yüksekliği 6 aydan uzun sürerse, karaciğer biyopsisi önerilir. Diğer karaciğer tetkiklerinin tamamen normal olduğu, hastanın asemptomatik ve ALP değerinin normalin biraz üzerinde olduğu durumlarda (<1.5 normalin üst sınırı) hasta sık kontrollerle takip edilebilir.

Primer biliyer siroz, intrahepatik safra kanallarının T hücre aracılı destrüksiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır, AMA pozitifliği %95 vakada tanısaldır, karaciğer biyopsisinde karakteristik histolojik bulguların olması tanıyı kesinleştirir.

Primer sklerozan kolanjit, intra ve ekstrahepatik safra kanallarında inflamasyon ve fibrosis ile seyreden bir hastalıktır, inflamatuvar barsak hastalıkları ile birliktelik gösterir.

Gama-Glutamil Transpeptidaz (GGT)

GGT, pek çok dokuda hücre membranında bulunmaktadır. Karaciğerde hepatosit ve kolanjiositlerde, böbrek, pankreas, dalak, kalp, beyin ve seminal vesikülde vardır. Kadın-erkek ve gebelikte seviyesi değişmez. GGT'nin en önemli kullanım alanı, ALP yüksekliğinin ayırıcı tanısıdır. GGT kemik lezyonlarında yükselmez. Alkol kullanımında GGT yüksekliğinin sensitivitesi %52-94 iken, spesifitesi düşüktür(21). Safra kanal taşının varlığını göstermede negatif prediktif değeri %97.9 olup, ALP, ALT, AST ve total bilirubinden daha fazladır(22). Metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığı olan kişilerde yapılan araştırmalar, izole GGT yüksekliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (23,24).

Fenitoin, barbiturat ve karbamazepin gibi ilaçların kullanımını da GGT yüksekliğine neden olmaktadır. Pankreas hastalıkları, myokardiyal infarkt, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve diyabetes mellitusda da serum GGT değerlerinde yükseklik saptanabilir.

5' Nükleotidaz (5'NT)

5'NT, kanaliküler ve sinüzoidal plazma membranları ile ilişkili bir enzimdir, adenosin ve 5'fosfat gibi nükleotidlerin hidrolizinden sorumludur. İnce barsak, beyin, kalp, kan

damarları ve endokrin pankreasda da bulunur. Cinsiyet ve ırk, serum seviyesini etkilemez. GGT de olduğu gibi en önemli fonksiyonu ALP yüksekliğinin kaynağının bulunmasıdır. 5'NT değeri, kemik hastalıklarında artmaz, hepatobiliyer hastalık göstergesidir.

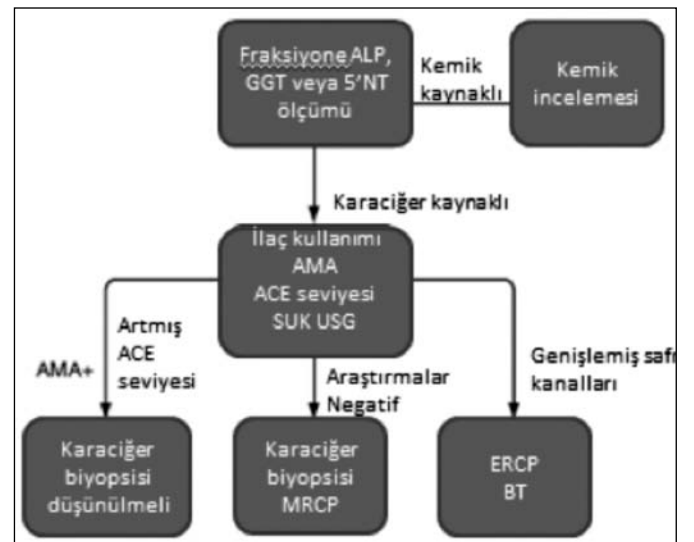
Lösin Aminopeptidaz (LP)

Lösin aminopeptidaz, vücutta yaygın olarak bulunmakla birlikte, en fazla biliyer epitelden kaynaklanır. Çocukluk çağında ve kemik hastalıklarında düzeyi artmazken, gebelikte değeri yükselir, doğumdan sonraki ilk hafta içinde düşer. LP hemen hemen her türlü karaciğer hastalığında artarken, biliyer obstrüksiyonda daha fazla artış gösterir. Ancak benzer sensitivite ve spesifisite gösteren GGT ve ALP'nin yaygın kullanımı nedeni ile LP rutin pratikte kullanılmamaktadır.

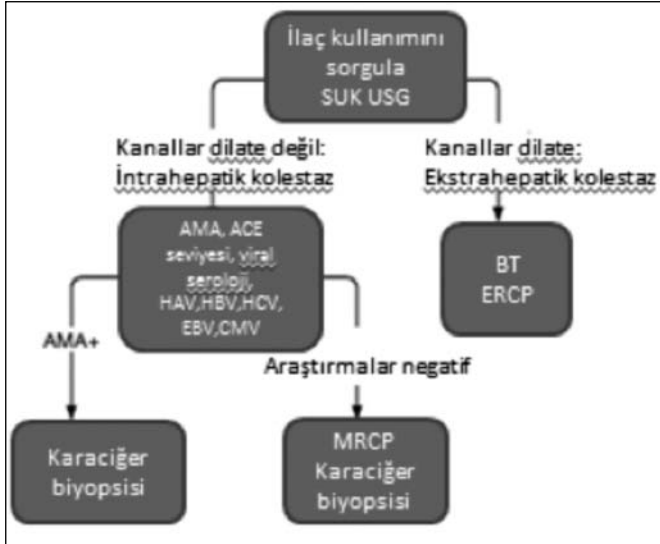
Karaciğerin Sentez Fonksiyonu Gösteren Belirteçler

Albumin

Hepatik sentez fonksiyonunun en önemli göstergelerinden birisidir. Sadece karaciğer tarafından sentezlenen bu protein, plasma kolloid onkotik basıncının %75 ini oluşturur. Günde ortalama 15mg albümin sentezi olur, ihtiyaç halinde sentez iki katına çıkabilir. Albüminin yarılanma ömrü 14-21 gündür, yıkım yeri bilinmemektedir. Albümin sentezini nütrisyonel durum, osmotik basınç, sistemik inflamasyon ve hormon seviyeleri regüle eder, bu nedenle hypoalbuminemi ayırıcı tanısında hepatosellüler disfonksiyon yanısıra malnütrisyon, protein kaybına neden olan durumlar (protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom), kronik sistemik inflamasyon ve hormonal düzensizlikler yer almalıdır (4).



Şekil 2. İzole ALP yüksekliğine yaklaşım(4). ALP: alkalin fosfat, SUK: sol üst kadran, AMA: antimitokondrial anti-kor, ACE: Anjiotensin converting enzim, 5'NT: 5'nükleotidaz, SUK; sol üst kadran .



Şekil 3. Kolestatik enzim yüksekliğine yaklaşım (4). AMA: antimitokondrial antikor, ACE: Anjiotensin converting enzim, CMV:sitomegalovirüs, SUK:sol üst kadrın, MRCP;MR kolanjiopankreatografi.

Tablo 3. İntrahepatik kolestaz nedenleri (4)

İntrahepatik kolestaz nedenleri

Primer biliyer siroz
 Primer sklerozan kolanjit
 Granümatöz karaciğer hastalıkları
 Enfeksiyonlar (brucella, fungal enfeksiyonlar, tüberküloz, vs)
 Sarkoidoz
 İdiyopatik granümatöz hepatit
 Crohn hastalığı,
 Ağır metal maruziyeti (berilyum, bakır)
 Hodgkin hastalığı
 Viral hepatitler
 HAV ve HEV
 HBV ve HCV, fibrozan kolestatik hepatit
 EBV
 Sitomegalovirüs
 Erişkin idiyopatik duktopenisi
 Genetik hastalıklar
 Progresif familial intrahepatik kolestaz
 Bening rekürrent intrahepatik kolestaz
 Maligniteler
 Hepatosellüler karsinom
 Metastatik hastalıklar
 Paraneoplastik sendromlar(NHL, prostat kanseri, renal hücreli karsinom)
 İnfiltratif karaciğer hastalıkları
 Amiloidoz
 Lenfoma
 Gebeliğin intrahepatik kolestazı
 TPN
 Graft versus host hastalığı
 Sepsis

Tablo 4. Ekstrahepatik kolestaz nedenleri(4).

Ekstrahepatik kolestaz nedenleri

İntrinsik nedenler

Koledokolitiasis
 İmmün aracılı safra kanal hasarı
 Otoimmün pankreatit
 Primer sklerozan kolanjit
 Maligniteler
 Ampulla tümörü
 Kolanjiokarsinom
 Enfeksiyonlar
 AIDS kolanjiopati
 Parazitik enfeksiyonlar
 Ekstrinsik nedenler
 Maligniteler
 Safra kesesi tümörü, pankreas kanseri, metastaz
 Mirizzi's sendromu
 Pankreatit
 Pankreatik pseudokist

Albümin uzun yarılanma ömrü nedeni ile akut karaciğer hasarını göstermede güvenilir değildir ancak kronik karaciğer hastalığı ve sirozda hepatik sentez fonksiyonunu gösteren mükemmel bir tetkiktir.

Protrombin Zamanı (PZ)

Karaciğer hem koagülasyon faktörlerini hem de doğal antikoagulanları ve fibrinolitik sisteme ait proteinleri sentezleyerek ve aktif formlarını klirens uğratarak; koagülasyonun düzenlenmesinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Faktör VIII ve von Willebrand faktörü haricinde tüm koagülasyon faktörleri karaciğerden sentezlenmektedir. Koagülasyon faktörlerine ait defektleri saptayabilmek için ya koagülasyon faktörlerinin düzeyine bakılmalı, ya da ekstrensek koagülasyon yolunu oluşturan faktör I,II, V, VII, X aktivitelerini indirekt olarak ölçen protrombin zamanına bakılmalıdır.

Protrombin zamanı, protrombinin trombine dönüş oranını gösteren, pıhtılaşmanın ekstrensek mekanizmasının göstergesidir. Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama tromboplastin (doku faktörü) ilave edilerek yapılır. Protrombin zamanı özellikle K vitamini eksikliğinde(vitamin K, koagülasyon faktörlerinden II, VII, IX ve X 'un normal fonksiyonu için gereklidir), karaciğer hastalıklarında, yaygın damar içi pıhtılaşmasında(DIC) ve warfarin izleminde kullanılır. Yaygın damar içi pıhtılaşması tanısında Faktör VIII ölçümleri de yardımcıdır, vasküler endotelden sentezlenen Faktör VIII, yaygın damar içi pıhtılaşmasında azalmışken; karaciğer hastalığında normal veya artmıştır. Uzamış protrombin zamanı saptandığında K vitamini uygulaması ile oluşacak cevap ayırıcı tanıda önem

taştır. Parenteral 10 mg vitamin K uygulaması sonrasında PZ'da %30'dan fazla düzelme olması, K vitamini eksikliğini düşündürür. Parankimal karaciğer hastalıklarında K vitamini sonrasında bir miktar düzelme olur ancak hiçbir zaman %30'u bulmaz (14).

Protrombin zamanı ölçümü, karaciğerin sentez fonksiyonunun gösteren önemli bir göstergedir, özellikle akut karaciğer yetmezliği tanısında önemlidir. Koagülasyon faktörlerinin yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle (Faktör VII nin serum yarılanma ömrü 6 saattir) protrombin zamanını; karaciğer fonksiyonlarının güncel bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Siroz hastasında PZ, kanama riskinin kesin bir göstergesi değildir çünkü sadece prokoagulan pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesini yansıtır. Sirozda bilindiği gibi protein C ve antitrombin gibi antikoagulan faktörlerin sentezi de azalmıştır. Ancak PZ bu hastalarda yapılacak girişimsel işlemlerin riskleri hakkında yorum yapmamıza yardımcı olur. Parsiyel tromboplastin zamanı, koagülasyonun intrinsik kaskadını gösteren, ancak PZ na göre sensitivitesi daha düşük olan bir parametredir.

Normal protrombin zamanı değeri, laboratuvarından laboratuvara farklılık gösterebilir. Bu nedenle INR kullanılmaktadır.

Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [INR (International Normalized Ratio)]: Bu değer, hastanın protrombin zamanının kontrol protrombin zamanına bölündükten sonra, ISI değer kuvvetine yükseltilmesiyle bulunur. ISI, uluslararası duyarlılık indeksi (International sensitivity index), her üretici firmanın ürettiği doku tromboplastinini Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) yollayarak alması gereken bir değerdir. Bu şekilde farklı laboratuvarlarda ölçülen protrombin zamanları standardize olmaktadır (25).

Kaynaklar

1. Lester R, Schmid R. Bilirubin metabolism. *N Engl J Med* 1964; 270:779-86.
2. Lott JA, Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase(ALT and AST) . *Clinical enzymology: a case oriented approach*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, 111-138.
3. Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, et al. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:285-90
4. Pratt D.S. *Liver chemistry and function tests*. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and liver disease*, 10th edition. Page 1243-1253.
5. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio: An indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1979; 24:835-8.
6. Diehl A, Boitnott J, Van Duyn M, et al. Relationship between pyridoxal 5'phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984;86:632-6.
7. Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, et al. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle disease. *Hepatology* 2005; 41:380-382.
8. Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1249-53.
9. Ersoy O. Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal* 2012;12(3):129-135.
10. Mete B.Sepsiste böbrek ve karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2006; 51:35-43.
11. Stevens WE, Patil A. Vascular disease of the liver. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*, 9th edition. Page 1380
12. Henrion J, Schapira M, Luwaert R et al. Hypoxic hepatitis. *Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases*. *Medicine*, 2003;82:392-406.
13. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13/4: 211-224.
14. Tezel A, Dökmeci G, Soyulu R. Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaya yaklaşım. *Türk Gastroenteroloji Vakfı. Gastroenteroloji*. 2002:421-432.
15. Bayan K, Tuzun Y, Özcan M, Yılmaz Ş, Turgutalp S. Dubin-Johnson sendromu tanılı bir olgu nedeniyle konjuge hiperbilirubinemiler. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008. Cilt 55, sayı:3, 196-200.
16. Karaoğlu AÖ, Topalak ÖS. Familial non-hemolitik hiperbilirubinemiler. *Güncel Gastroenteroloji*. 1999, 3/2; 217-224.
17. Einarsson K, Angelin B, Bjorkhem I, et al. The diagnostic value of fasting individual serum bile acids in anicteric alcoholic liver disease: Relation to liver morphology. *Hepatology* 1985; 5:108-11.
18. Sahan C. Gebeliğin intrahepatik kolestazi. *Güncel Gastroenteroloji*. Eylül 2004, 8/3, sf:205-211.
19. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan O.V, Yildirim S. Review of challenging issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21; 21(23):7134-7141
20. Kaplan M. Serum alkaline phosphatase: Another piece is added to the puzzle. *Hepatology* 1986; 6:526.
21. Moussavian S, Becker R, Piepmeyer J, et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism: Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:211-14.
22. Yang M, Chen T, Wang S, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008; 22:1620-4.
23. Pinkham CA, Krause KJ. Liver function tests and mortality in a cohort of life insurance applicants. *J Insur Med* 2009; 41:170-7.
24. Loomba R, Doycheva I, Bettencourt R, Cohen B, Wassel C, Brenner D et al. Serum g-glutamyl transpeptidase predicts all-cause, cardiovascular and liver mortality in older adults. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar, 3(1):4-11.
25. Gezer S. Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı. *HematoLog* 2012:2/2, 8-23.