

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI
PROF.DR. MELAHAT ONUL

80573

VİRAL HEPATİTLER VE DİĞER
KARACİĞER HASTALIKLARINDA
SERUM SAFRA ASİTLERİNİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMSEL ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ
ANKARA

Dr. ERCAN NAİR

80573

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
OKUMANTASYON MERKEZİ

ANKARA — 1986

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.	1
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL VE METOD	9
BULGULAR.	13
TARTIŞMA VE SONUÇ	34
ÖZET.	43
KAYNAKLAR	44

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer,bedenin en kompleks metabolik fonksiyonlarını yapan, büyük bir organdır.

Pek çok hayati fonksiyonları olan karaciğerin bu fonksiyonları,anlaşılmayı kolaylaştırmak için 5 temel grupta toplanabilir.

1. Dolaşım,
2. Ekskresyon ve sekresyon,
3. Metabolik,
4. Koruyucu ve detoksikasyon,
5. Hematolojik fonksiyonlarıdır.

Çeşitli karaciğer hastalıklarında bu fonksiyonlar bozulmakta ve çok önemli klinik tablolar ve insan hayatının sonlanmasına kadar gidebilen çeşitli derecelerde hasarlar ortaya çıkmaktadır. Bu hasarların kişide meydana getirdiği klinik bulguların yanı sıra çeşitli fonksiyonların işleyişini gösteren testlerin incelenmesi ile de karaciğer hastalıklarında tanıya ve ayırıcı tanıya gitmek mümkün olmaktadır (2, 5, 33, 41, 53).

Karaciğerin tüm fonksiyonlarını gösteren tek bir test olmadığı için, karaciğer fonksiyonlarının çeşitli parametrelerini gösteren testlerin bir arada değerlendirilmesi gerekir.

Bir çok karaciğer fonksiyon testleri çok çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara dayanırlar, öyle ki, klinisyen çok kez karaciğer fonksiyonunun farklı yönlerini ölçen testler kombinasyonlarını seçebilir. Bu gün kullanılan testlerin bir çoğu

halen semikantitatifdirler ve hiç bir test tek başına her vak'ada tanı koymaya yeterli olamamaktadır. (16) .

-Karaciğer hastalıklarında tanı ve ayırıcı tanı amacıyla kullanılan test ve teknikler şunlardır.

1. Biyokimyasal testler.
2. İmmünolojik testler = immün elektroforez, nükleer anti-kor.
3. Fizyolojik testler = dalak pulpası basıncının ölçülmesi
4. Morfolojik testler = karaciğer biyopsisi, elektron mikroskopisi gibi.
5. Endoskopi.
6. Radyolojinin katkısı ile yapılan testler (42).

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimik testler çok değişik ve birbirinden farklı klinik önem gösterirler. Bu testlere örnek olarak serum bilirübinleri (Total, direkt, indirekt) , serum enzimleri (SGOT, SGPT, LDH, GGTP gibi), serum proteinleri, protrombin zamanı, çeşitli boya testleri (BSP gibi) ve son zamanlarda yeni olarak değerlendirilmeye başlanan serum safra asitleri gösterilebilir (2,16,41,44,52,53).

Serum safra asitlerinden bahsetmeden önce daha önceden kullanılan, ancak bazı mahsurları nedeniyle bugün rutinde kullanılmayan, pek çok özellikleriyle bizim çalışma konumuz olan SSA'ne benzeyen boya eliminasyon testlerinden BSP'den bahsedelim.

BSP (Bir fenol phatelein türevi) , indocyanine yeşili ve radyoaktif rosebengal dahil, bir kaç boya,karaciğerin dışa atış (Ekskresyon) fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır. BSP bunların içinde en geniş olarak kullanılmış olanıdır. BSP karaciğer hücreleri tarafından hızla kandan alınıp tutulur, stoplazma içinde konsantre ve depo olur ve enzimatik olarak glut-

athione ile birleştirilir. Hem serbest BSP hemde BSP- Glutathione safra içine salgılanırlar. Safra ile salgılanış için birleşme (Konjugasyon) zorunlu değildir.

Karaciğer hücresinde fonksiyon bozukluğu ve safra salgılanımında azalma husule getiren hastalıklarda önemli miktarlarda birleşik (Konjuge) BSP dışa atılıştan kaçıp kurtulur ve yeniden kan dolaşımına girer.

BSP testi basit, kantitatif ve duyarlı, fakat önemli derecede non- spesifik (44).

Basit ve duyarlı olmasına rağmen BSP testini yorumlamak çok kez güçtür. Anormal retansiyon, hepatit ve sirozda olduğu gibi karaciğer hücresi hasarının veya kaybının varlığını yansıtabilir. Fakat parankim hastalığının yaygınlık derecesinin doğrudan doğruya bir ölçüsü olmayabilir. Parsiyel safra kanalı tıkanması, tümör tarafından husule getirilen fokal intrahepatik safra kanalı tıkanması ve kolestaz gibi çok çeşitli olaylar BSP retansiyonu husule getirebilirler. Şokta veya konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi, karaciğer kan akımında azalma, şiddetli BSP retansiyonu husule getirir. Herşeye rağmen diğer testlere oranla BSP testi tüm halinde karaciğer hücre fonksiyonunun duyarlı bir indeksidir, ve fokal veya minimal hepatobiliyer hastalığı tesbitte ve anikterik hastaların incelenmesinde faydalı olduğu günümüzde kabul edilmektedir (44).

Bu faydalı yönlerinin yanı sıra, kullanım alanının kısıtlanmasına neden olan diğer özelliklerinden de bahsedecek olursak;

1. Bu boya lokal olarak dokuyu irrite eden bir maddedir ve enjeksiyon sırasında damar dışına kaçışı ağrılı iltihap ve nekroz husule getirir

2. Ölümle sonuçlanabilen anafilaktik reaksiyonlar meydana getirebilir.

3. Şişmanlık ve vücutta sıvı retansiyonu, uygun dozun hesaplanmasını güçleştirir ve sonuçlar yanıltıcı olur.

4. Ateş ve bazı ilaçlar (sentetik androjenler gibi) görünüşte karaciğer hasarı bulunmadığı halde BSP retansiyonu meydana getirebilirler.

5. Böbrek bozuklukların da, boyanın idrarla kaçışının hesaplanmasında güçlükler doğurabilir.

BSP'nin bu sakınca ve hahzurları yanında, araştırmacılar BSP dışında kolay, hassas ve sık uygulanabilir bir test veya testler grubunu uygulama alanına sokmak için yoğun bir çalışma içine girmişlerdir.

Son zamanlarda BSP kadar güvenilir bir test olan SSA ölçümlerinin üstünlüğüne ilişkin yayınlar göze çarpmaktadır. (10,20,24,25,25,27,28,34) .

Bizde bu yayınların ışığında kliniğimize yeni bir test getirmek amacı ile konu üzerine eğilmiş bulunuyoruz.

Bu çalışmada SSA'lerin saptanması ile, karaciğer hücre fonksiyonları ile, serum düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve elde edilen sonuçlar belirtilmiştir. Çalışmamızda SSA ile karaciğer hücresinde fonksiyon bozukluğu veya safra salgılanmasında azalma meydana getiren hastalıklarda diğer testlerle beraber aralarında ilişki olup olmadığı ve tanıdaki yeri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Araştırma alanımız karaciğer hastalıkları olduğuna göre ilk başta karaciğer hastalıklarının genel olarak morfolojik bir sınıflandırılması yapılrsa =

1. Parankimal karaciğer hastalıkları :

A- Hepatit :

- Viral
- İlacı bağılı veya toksik
- Kronik aktif tip
- Sistemik enfeksiyonlarla ilgili (Örneğin Leptospirozis)
- Granulamatöz (Örnek tüberküloz)

B- Siroz : Değişik sirotik süreçler mevcut

C- İnfiltrasyonlar : Glikojen, yağ, amiloid

D- Yer işgal eden lezyonlar

E- Sarılıkla birlikte olan fonksiyonel bozukluklar

2. Hepatobiliyer hastalıklar

A- Ekstrahepatik safra yolları tıkanması

B- Kolanjit gibi

3. Vasküler karaciğer hastalıkları

(16,43,46,51).

Karaciğer hasara uğradığı zaman karaciğer fonksiyonunda husule gelen bozukluklara uyan bir kaç gözlem vardır (16)

1. Kendisinin büyük yedek kapasitesinden ötürü, hafif veya bazı zamanlar orta derecedeki zedelenmeler, karaciğerin sentez yapıcı veya parçalayıcı aktivitesindeki değişiklikler nedeniyle tam doğru bir şekilde yansıtılmayabilir, yani önemli fonksiyon

bozuklukları ortaya çıkmaz.

2. Karaciğerin bazı fonksiyonları zarara, zedelenmeye karşı öteki fonksiyonlarından daha çok duyarlıdır. Ve bu nedenle bazı karaciğer fonksiyonlarında (Fonksiyon testlerinde) bozukluklar tesbit olunabilir ve diğer testlerde bir bozukluk tesbit olunmayabilirler..

- Karaciğerin tüm fonksiyonlarını etkili bir şekilde ölçen tek bir test veya metod yoktur. Bu nedenle karaciğerin zarara ve zedelenmeye karşı gösterdiği metabolik cevapların doğru bir şekilde anlaşılması, karaciğerin bilinen bir çok fonksiyonlarının iyi kavranmasına bağlıdır.

Her ne kadar genelde hasta, karaciğer veya safra kesesi ve safra yolları hastalığına ait semptomlar ile doğrudan doğruya hekime müracaat edebilirse, bazen sadece karaciğere ait olmayan yakınmalar nedeniyle hekime başvurur ve bu durumlarda anamnez ve fizik muayene ile asemptomatik veya gizli hepatobiliyer hastalığa ait ip uçları elde edilebilir. Bu durumda anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra, karaciğer hastalıklarına tanı koyma ve bu karaciğer hastalıklarını birbirinden ayırmak amacı ile bilinen ve geliştirilen pek çok test ve teknikten faydalanılır.

Karaciğer hastalığının derhal tanınması ve hastalığın tabiatının ve yaygınlık derecesinin tayini, karaciğer fonksiyonunu değerlendiren çok çeşitli tekniklerin fizyolojik esaslarının iyi bilinmesini gerektirir. Hiç bir testler grubu her vak'ada uygulanabilir olmadığı için, belli bir kliniksel probleme en uygun düşen testlerin seçilmesi, bunların potansiyel değer ve tehlikelerinin düşünülmesi ve sonuçların kliniksel bulgulara göre yorumlanması zorunludur.

Son zamanlarda çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğer fonksiyonlarını göstermede önemli bir parametre olarak gösterilen SSA'dan bahsetmek için safra asitleri hakkında genel bir bilgi verilecek olursa, safra asitleri karaciğerde kolesterolden bir kaç ara kademe aracılığı ile sentez olurlar. (3,11,15) insan safrası içindeki primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Safra asitleri glisin ve taurin ile konjuge olarak glikokolat ve taurokolat diye adlandırılan safra tuzlarına dönerler ve safra asitleri normal olarak safraya glisin ve taurin bileşikleri halinde girerler.

İnsanda, safra kesesinde depo edildikten ve konsantre olunduktan sonra safra asitleri, safra akımını stimule eden, yemek yemek veya kolesistokinin ve hepatokrinin denen hormonların salgılanması ile ince bağırsağa dökülürler. Fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra % 90'ı ince bağırsak mukozasından (ileumdan) emilerek vena porta yolu ile karaciğere dönereler. Bu olaya Enterohepatik sirkülasyon denir (15,51).

Karaciğer tarafından günde 250-500 mg. safra asiti sentez edilir ve bu miktar, feçesle safra asitlerinin her gün kaybolan miktarının tamı tamına yerini alabilecek şekilde düzenlenir.

Her gün atılan bu belli miktar safra asitleri kolesterolün ortadan kaldırımında en önemli yolu temsil eder. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı o derecede etkindir ki, her gün nispeten küçük olan safra asitleri birikintisi (yaklaşık 3-5 gr) sadece küçük bir miktarı feçes içinde kaybolmak şartı ile, bağırsak içinde 6-10 defa dolanabilir. Bununla beraber daha öncede belirtildiği gibi feçes içinde kaybolan miktara eşdeğer safra asiti karaciğer tarafından sentez edilir yani sabit büyüklükte bir safra asitleri birikintisi sürdürülür (3,15,51).

Safra asitlerinin klinik önemi:

Serumdaki safra asitlerinin normal düzeyleri 0,3 - 3,0 mg/100 ml'dir. Genelde yüksek seviyeler hepatitte ve hangi tip obstrüksiyon olduğu farketmeyen obstrüksiyonda, enterohepatik sirkülasyonun bozulmasına bağlıdır (7,12,21, 22,24,25). Normalde çok küçük miktarlarda safra tuzları idrar ile atılır. Ancak karaciğer hastalıklarında serumdaki safra asitleri düzeyi yükseldiği zaman, üriner atılım da artmaktadır (1,15).

Serumdaki safra asitlerinin değerlendirilmesinde çeşitli metodlar kullanılmıştır. Bunlar; gaz kromatografisi, yüksek performanslı likit kromatografisi, radyoimmünoassay ve 3 α hidroksi steroid dehidrogenaz (3 α - HSD) kullanılarak yapılan enzimatik spektrofotometrik yöntemdir (8,14, 26,27,28,30,32,34,48).

Bahsi geçen metodların çoğu güvenilir olmakla birlikte bazı mahsurları nedeniyle klinikte rutine girememektedir. Çünkü bu testlerde fazla miktarda malzeme, serum, zaman gerekmekte ya da tehlikeli radyoizotoplar kullanılmaktadır.

Bunlar içerisinde en hassası olan ve değerlendirme sırasında diğer tetkiklerin bazı mahsurlarını ortadan kaldırmış olanı, enzimatik spektrofotometrik metod olup, (23, 26,27,28,29,30,32,34,40,41,45,50) bu metodla serumda safra asitlerini tesbit ettik.

MATERYEL VE METOD

Araştırmamızda A.Ü.Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları, Gastroenteroloji, Genel Cerrahi ve Numune Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerinde yatarak tetkik ve tedavi gören, 12 akut viral hepatit, 12 kronik aktif hepatit 10 tıkanma sarılığı, 13 sirotik proçes ve 9 sağlıklı şahıstan alınan serum örnekleri incelendi.

Kontrol grup hiçbir ilaç almayan, asemptomatik, klinik ve biyokimyasal olarak normal gönüllülerden oluşmaktaydı. 9 bireyin 4'ü kadın, 5'i erkekti.

Hastaların tanıları bazı istisnalar hariç klinik, biyokimyasal radyolojik ve histolojik temele oturtulmuştur.

Hastalar yukarıda belirtildiği gibi 4 gruba ayrılmıştır.

1. grupta akut viral hepatit (ilk geliş, 1. kontrol, 2. kontrol)
:12 vak'a (10 erkek, 2 bayan)
2. grupta kronik aktif hepatit: 12 vak'a (7 erkek, 5 Bayan)
3. grupta tıkanma sarılığı: 10 vak'a (3 erkek, 7 bayan)
4. grupta sirotik proçes : 13 vak'a mevcuttur. (7 erkek. 5 bayan)

- 12 saatlik açlıktan sonra kontrol ve hasta gruplarındaki kişilerden kan alındı, serumları ayrıldı ve daha sonra mikromol /lt cinsinden serum safra asitleri (SSA) ve kiliniğimizde rutin olarak yapılan diğer karaciğer fonksiyon testleri saptandı.

SSA, bilirübinler, SGOT, SGPT, Alkalen Fosfataz, Timol bulanıklık testleri serum ayrıldıktan sonra hemen çalışıldı, sirotik proçeslerde ek olarak total protein ve albüminde çalışılmıştır.

<u>TEST</u>	<u>METOD</u>	<u>NORMAL DEĞERLER</u>
Bilirübinler	Vanden bergh	% 0,2- 1,0 mg
SGOT	Sigma kolorimetrik	5-40 SF ünütesi
SGPT	" "	5-35 SF ünitesi
Timol	Merc kolorimetrik	1-4 ü/ml
Alkalen Fosfataz	" "	13-69 mü/ml
SSA	" "	1,4-8,0 mikromol/lt

Serum Safra Asitleri (SSA) Ölçümü) :

a) Prensiip : Metodun esası 2 enzim reaksiyonunun kombinasyonu üzerine kurulmuştur. Burada kullanılan enzimler 3 α Hidroksi steroid dehidrogenaz (3 α HSD) ve diaphoraz'dır.

İlk basamakta dolaşımdaki tüm safra asitleri, Nikotinik asitdinükleotid (NAD⁺) ve 3 α -HSD mevcudiyetinde 3 keto derivelerine dönerler, NAD ise reaksiyon sonrasında NADH'a dönüşür. Yani:

3 α - Hidroksi safra asitleri + NAD + 3 α HSD 3 keto safra asitleri + NADH + H.

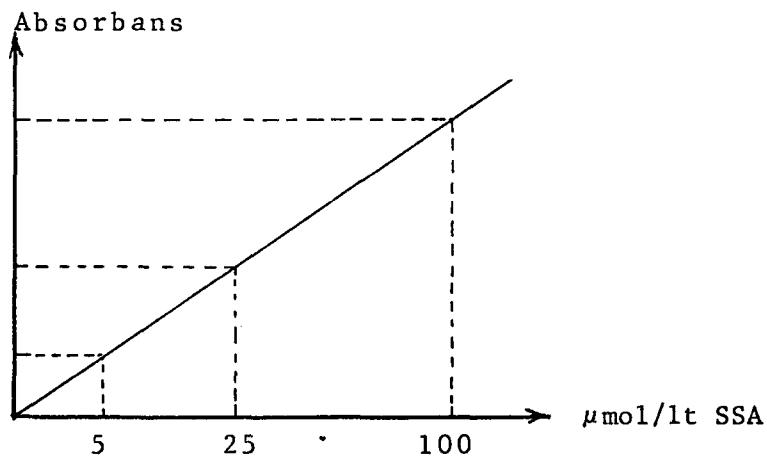
NADH, diaphorazın katalizör etkisi altında, Nitro tetra zolium blue (NTB) ile etkileşerek, NADH kökenli hidrojen NTB'ye aktarılmakta ve diformazon teşekkül etmekte ve bunun da 540 nm'de absorpsiyonu okunur. Bu absorbans SSA miktarı ile orantılıdır.

b) Deneyin yapılışı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Örnek tüpü	Serum körü tüpü
Hasta serumu	200 μ l	200 μ l
Örnek Reaksiyon Solüsyonu	500 μ l	--
Kör Reaksiyon Solüsyonu	—	500 μ l
İyice karıştırılır . Oda ısısında 20 dakika veya 37 °C de 5 dakika inkübasyona bırakılır.		
Stop reagent	500 μ l	500 μ l
İyice karıştırılır. Daha sonra + 20 °C ile + 25 °C arasında 8 saat içerisinde veya + 2 °C ile + 8 °C de 24 saat içerisinde, köre karşı örneğin absorbandsı okunur.		

Serumdaki safra asitleri konsatrasyonu standart eğriden hesap edildi.

Eğri 5-25-100 mikromol/lt konsantrasyonda safra asiti ihtiva eden standartların absorbandsına göre çizildi ve daha sonra serumdaki safra asitleri konsantrasyonunun doğru olarak ölçülmesi mümkün oldu. (Şekil 1)



Şekil 1 - SSA seviyesinin saptandığı eğri örneği

- Yüksek konsantrasyondaki safra asitlerinin ölçülebilmesi için, örnek serumu 1/4 oranında %0,9'luk serum fizyolojik solüsyonu ile sulandırıldı, daha önce belirtilen şekilde aynen çalışıldı ve çıkan sonuç 4 ile çarpıldı.

NADH ve sodyum fosfat tamponu eklenerek diğer enzimlerin aktivitesi önlenmiştir.

Bu metodla sadece 3 α -Hidroksi safra asitleri belirlenebilir.

3 α - Hidroksi safra asitlerinin haricindeki safra asitlerinin miktarı birkaç nanomo l/lt'den daha bile az olup hemen hepsi konjusedir. Bu yüzden bu metodun SSA için spesifik olduğu kabul edilir.

Serumdaki safra asitlerinin % 81.4 $\pm$ 2,5'i kolat, deoksikolat ve kenodeoksikolattan oluşur.

BULGULAR

Araştırmamızın konusu olan serum safra asitleri (SSA'leri) ve diğer karaciğer fonksiyon testleri 4 grupta toplanan hastalarda çalışılmıştır.

Bu gruplar Akut Viral Hepatitliler, Kronik Aktif Hepatitler, tıkanma ikterliler ve sirotik proçeslilerdir.

Ayrıca hiçbir şikâyeti olmayan, klinik ve laboratuvar olarak tamamen normal, daha önceden hepatit geçirmemiş, 9 gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Bu vakalarda tüm karaciğer fonksiyon testleri ve SSA'leri tamamen normal sınırlarda bulundu. (tablo 2)

- Kliniğimizin yatarak tetkik ve tedaviye aldığımız 12 akut viral Hepatitli vakada, kliniğimize ilk yatışları sırasında , salâha geçişin başlangıcı olan 30-45. günler arasında ve en son olarak hastalığın şifaya dönüştüğü 2. ayının sonunda kiliniğimizin rutin olarak yapılan karaciğer fonksiyon testleri yanında, SSA'leride çalışıldı. İlk yatışları sırasında elde edilen bulgular, tablo 3'de, II. çalışmadaki bulgular tablo 4'de, III. çalışmadaki bulgular da tablo 5 de gösterilmiştir.

- Kc iğne biopsisi yapılarak Kronik Aktif Hepatit tanısı histopatolojik olarak teyit edilmiş olan 12 kronik aktif hepatitlide çalışılmış ve elde edilen bulgular tablo 6' da gösterilmiştir.

- Ank.Ün. İbn-i Sina Hastanesi ve Numune Hastanesi genel cerrahi servislerinde yatmakta olup, operasyon ile kesin tanısı konan 10 tıkanma ikterli vakada çalışılmış ve elde edilen bulgular tablo 7' de gösterilmiştir.

- Kliniğimiz yanısına gastroenteroloji kliniğinde yatarak tetkik ve tedavi edilen, klinik rodyolojik ve histolojik olarak tanısı konmuş 13 sirotik proçesli vakadaki SSA ile beraber diğer kara-

ciğer fonksiyon testleri birarada çalışılmış ve tablo 8'de bulgular özetlenmiştir.

- Daha sonra SSA ile beraber, çalışılan diğer karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT), tüm gruplardaki değerlerini gösteren genel tablolar yapılmıştır. (tablo 9-10-11-12-13-14-15-16-17-).

- Akut Viral Hepatitin her 3 evresindeki KCFT'leri ve SSA'nin genel değerlendirilmesini ve değerler arasındaki farkların anlamlı olup olmadığını göstermek için bulgularımız tablo 18'de gösterilmiştir.

- Her KCFT'i için grup ortalamalarının farklarında incelenmiş ve bu şekilde gruplar arasında o test için fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve bulgular tablo 19. tablo 30 arasında belirtilmiştir.

- Çalışılan 5 grup vakada SSA ile diğer KCFT'leri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiş ve sonuçlar tablo 29 da gösterilmiştir.

Tüm gruplarda karşılaştırmalı olarak incelenen bulgular, istatistiksel analizleri yapıp anlamlı ve önemli olup olmadıkları ve SSA'lerinin karaciğer hastalıklarında yeri açıklanmaya çalışılmıştır.

1) Kontrol grubundan elde edilen sonuçlar tablo halinde çıkarılmıştır. (Tablo 2)

Sıra No.	Adı Soyadı	560 T u/lt	SGPT u/lt	D.Bil mg/dl	Total Dil. mg/dl	Timol ü	SSA μ mol/lt
1	Z.E.	13	15	0,15	0,40	3	1,4
2	S.Ö.	15	13	0,12	0,30	2	2
3	T.S.	18	18	0,10	0,50	1,5	3
4	K.E.	9	16	0,10	0,40	2	2
5	A.K.	8	15	0,15	0,40	2,5	5
6	H.D.	18	13	0,10	0,40	2	2,5
7	N.S.	12	13	0,10	0,18	2	8
8	M.A.	28	34	0,80	1,0	3	8
9	M.B.	15	11	0,10	0,40	1,5	2

Akut viral Hepatitlerden elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda belirlendiği gibi bulundu

Tablo 3. (I. Çalışma)

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/l	SGPT u/l	D.Bil mg/dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	SSA µmol/l
1	H.Y	1400	1500	7,5	10,6	10,7	170
2	A.T.	870	>1260	10,4	14	11	258
3	G.Ç	950	1080	4,6	6	10,3	280
4	M.A.	950	>1260	5,2	7	9	272
5	S.K	>1260	>1260	8,4	10,2	9	>280
6	A.D.	>1260	>1260	9,4	12,6	11	230
7	S.T.	850	1000	7,2	8,6	5	196
8	A.H.	1080	>1260	8,8	10,4	10	230
9	M.G	600	600	6,8	9,8	10	170
10	C.Y	980	>1260	5,8	7,4	9	100
11	L.Ü.	780	960	6,8	8,6	8	178
12	Z.G.	1000	>1260	8,4	12,4	18	230

Akut Viral Hepatitlilerde yapılan II. Çalışmada (1. kontrol) elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi bulundu.

Tablo 4

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/lt	SGPT u/lt	D.Bil mg/dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	SSA μ mol/lt
1	H.Y.	75	90	0,8	1,4	5	22,5
2	A.T.	30	35	0,4	0,7	3	12
3	G.Ç	24	24	0,1	0,4	2,8	~20
4	M,A	17	25	0,1	0,4	4	45
5	S.K.	123	130	0,4	0,7	2,6	~44
6	A.D.	21	30	0,6	0,9	3	33
7	S.T.	15	24	0,2	0,7	3	12
8	A.H.	100	120	1,2	1,8	5	43
9	M.G.	35	43	0,3	0,8	3	34
10	C.Y	20	25	0,1	0,5	3	12
11	L.Ü.	21	32	0,3	0,8	3	~5
12	Z.G.	34	42	0,1	0,4	2,4	32,5

Akut Viral Hepatitlilerde yapılan III. Çalışmada. (2. kontrol) yani hastalığın şifaya dönüştüğü 2. ayından sonra elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 5.

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/l	SGPT u/l	D.Bil mg/dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	SSA μ mol/l
1	H.Y.	30	44	0,3	0,7	5	2
2	A.T.	30	35	0,2	0,5	3	5
3	G.Ç.	20	22	0,1	0,4	3	2
4	M.A.	21	28	0,1	0,4	3	5
5	S.K.	25	28	0,3	0,7	4	2
6	A.D.	18	21	0,2	0,5	2,8	2
7	S.T.	23	27	0,4	0,7	3	5
8	A.H.	35	40	0,2	0,5	3	12
9	M.G.	31	40	0,4	0,7	2,8	5
10	C.Y.	15	21	0,3	0,7	3	5
11	L.Ü.	20	25	0,3	0,8	3	2
12	Z.G.	25	28	0,1	0,4	4	2

Kronik Aktif Hepatitlilerden elde edilen bulgular ařařıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 6

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/lt	SGPT u/lt	D.Bil mg/dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	SSA µmol/lt
1	S.G	150	100	2,5	3,4	6	33
2	T.B	110	195	3,5	5	6	43
3	S.B.	45	55	1,4	2,5	5	35
4	A.P.	68	60	2,5	3,6	5,8	45
5	R.Y.	95	90	1,2	1,8	44	~35
6	H.K	100	178	0,8	1,6	3,8	21
7	S.S.	150	140	1,8	2,6	2,4	~12
8	H.S.	200	169	3,6	5,4	5,8	32,5
9	S.T.	140	193	3,5	6,5	5,4	45
10	E.N.	120	110	2,4	3,2	4,8	60
11	K.L.	103	195	3,5	4,4	2,8	8
12	E.Ö	210	179	3,5	5,4	6	33

Tıkanma sarılıklı vakalardan elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablo aşağıda belirtildiği gibi bulundu.

Tablo 7

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/lt	SGPT u/lt	D.Bil mg/dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	Alkalen Fosfataz ü	SSA μ mol/lt
1	H.A.	87	62	10,8	16,0	3,3	200	242
2	Z.C.	65	44	9,4	16,0	4	120	178
3	H.Ç.	48	42	6,3	7,40	5	231	250
4	E.G.	150	110	10,8	16,0	9,7	131	158
5	F.K.	99	53	9,0	11,3	4	140	100
6	M.E.	154	110	5,0	7,4	8	180	280
7	N.Y.	46	40	6,3	10,8	5	156	250
8	H.Y.	48	55	7,4	11,2	4	208	272
9	S.Ş.	60	55	8,8	11,6	3,8	174	280
10	R.S.	104	62	13	16,0	6	154	65

Kronik karaciğer hastalığı (Sirotik Proçesli) olan vakalardan elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilen tabloda sunulmuştur.
Tablo 8

Sıra No	Adı Soyadı	SGOT u/lt	SGPT u/lt	D.Bil mg / dl	T.Bil mg/dl	Timol ü	Total Protein gr/lt	Albumin gr/lt	SSA μ mol/lt
1	A.G	38	10	1,28	2,60	4,1	6,2	3,0	32,5
2	C.Y	28	35	0,80	1,40	5,2	6,0	3,6	45
3	N.A	30	14	0,52	1,68	4,0	7,5	2,9	8
4	S.O.	24	20	0,30	0,84	3,0	6,2	3,7	12
5	H.E.	55	27	2,10	4,40	8,0	6,8	3,0	12
6	E.Ö.	18	12	0,22	1,10	6,2	6,0	3,5	22,5
7	F.Ş.	25	36	0,20	1,60	4,6	6,1	2,0	15
8	Z.B	38	42	0,30	2,20	6,0	6,2	3,1	43
9	M.Ö.	48	21	0,15	0,76	12,7	6,4	3,9	11
10	K.M.	35	44	0,86	1,40	3,80	6,4	3,2	34
11	E.K.	44	21	0,30	1,60	4,0	7,2	3,4	22,5
12	M.Ş.	25	30	0,30	0,80	4,0	5,9	2,8	12
13	H.Ç.	30	28	1,20	2,60	8,0	6,0	2,9	44

Bundan sonra, her grupta SSA ile beraber ayrı ayrı çalışılan diğer karaciğer fonksiyon testlerini gösteren genel tablolar yapılmıştır. Burada sırayla her bir karaciğer fonksiyon testinin 5 gruptaki değerleri toparlanmış ve belirtilmiştir.

SGOT'nin genel değerlendirilmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9

SGOT	ORTALAMA	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Kontrol	15,11	1,99	9	28	8	0,39
A.Viral Hepatit	998,33	64,83	12	1400	600	0,22
KrAktif Hepatit	124,25	14,10	12	210	45	0,39
Tıkanma İkteri	86,10	12,83	10	154	46	0,47
Sirotit Proçes	33,69	2,95	13	55	18	0,32

SGPT'nin genel değerlendirilmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10

SGPT	ORTALAMA	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Kontrol	16,44	2,30	9	34	11	0,42
A.Viral Hepatit	1163,33	65,77	12	1500	600	0,20
KrAktif Hepatit	138,67	15,39	12	195	55	0,38
Tıkanma İkteri	63,30	8,15	10	110	40	0,41
Sirotit Proçes	26,92	3,20	13	44	10	0,43

Direkt bilirübinin genel değerlendirilmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 11

. Bil.	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
ontrol	0,41	0,30	9	0,80	0,10	2,17
ut Viral patit	7,44	0,50	12	10,40	4,60	2,23
.Aktif. patit.	2,52	0,30	12	3,60	0,80	0,41
kanma teri	8,68	0,78	10	13,0	5,00	0,28
rotik oçes .	0,66	0,16	13	2,10	0,15	0,88

Total bilirübinin genel değerlendirilmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 12

tal Bil.	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
ontrol	0,70	0,31	9	1,0	0,28	1,35
ut Viral patit.	9,80	0,70	12	1400	6,00	0,25
.Aktif. patit.	3,77	0,45	12	6,50	1,60	0,41
kanma teri .	5,28	0,66	10	6,70	3,30	0,39
rotik oçes	1,77	0,28	13	4,40	0,76	0,57

Timolün genel değerlendirilmesi : Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 13

Timol	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Kontrol	2,17	0,19	9	3,00	1,50	0,26
Akut Viral Hepatit	10,08	0,86	12	18,0	5,00	0,30
Kr. Aktif Hepatit	4,85	0, 37	12	6,0	2,40	0,26
Tıkanma İkteri	5,28	0,66	10	9,70	3,30	0,39
Sirotik Proçes	5,66	0,73	13	12,70	3,00	0,47

SSA'lerinin genel değerlendirilmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Tablo 14

SSA	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Kontrol	3,10	0,70	9	8	1,40	0,68
Akut Viral Hepatit	216,17	15,86	12	280	100	0, 25
Kr. Aktif Hepatit	33,54	4,20	12	60	8	0,43
Tıkanma İkteri	202,50	23,89	10	280	65	0,37
Sirotik Proçes	24,12	3,85	13	45	8	0,58

Alkalen Fosfatazın incelenmesi: Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 15

Alkalen Fosfataz	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Tıkanma İkteri	169,40	11,33	10	231,00	120,00	0,25

Total proteininin incelenmesi: Aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 16

Total Protein	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Sirotik Proçes	6,41	0,15	12	7,50	5,90	0,08

Albüminin incelenmesi: Aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 17

Albümin	Ortalama	±St.Hata	Vaka Sayısı	Maximum Değeri	Minumum Değeri	Varyasyon Katsayısı
Sirotik Proçes	3,12	0,14	12	3,90	2,00	0,16

Tablo 18 : Akut Viral Hepatit çalışma sonuçları=
Akut Viral Hepatitin her 3 devresinde çalışılan
karaciğer fonksiyon testlerinin genel değerlendiril-
mesi ve bu 3 devrede testler değerlerinin farklarının
anlamlı olup olmadığının incelenmesi

SGOT	İlk çalışmanın ortalaması	İkinci belirtilen çalış. ortl.	Ortalamalar farkı	t değeri	
I. II. Çalışmalar	999,33	42,92	-955,42	t = -16,00	P < 0,001
I. III "	998,33	24,42	-973,92	t = -15,02	P < 0,001
II. III "	42,92	24,42	- 18,50	t = - 1,94	p > 0,05
SGPT					
I. II. Çalışmalar	1163,33	51,67	-1111,67	t = -17,68	P < 0,001
I. III "	1163,33	32,08	-1131,25	t = -17,21	P < 0,001
II. III "	51,67	32,08	- 19,58	t = - 1,89	P > 0,05
Dir. Bil.					
I. II. "	7,44	0,38	- 7,06	t = -15,50	P < 0,001
I. III. "	7,44	0,24	-7,20	t = -14,43	P < 0,001
II. III. "	0,38	0,24	- 0,14	t = - 1,42	P > 0,05
Total Bil.					
I. II. "	9,80	0,79	- 9,01	t = -13,41	P < 0,001
I. III. "	9,80	0,58	9,01	t = -13,09	P < 0,001
II. III. "	0,79	0,58	- 0,21	t = - 1,73	P > 0,05
Timol					
I. II. "	10,08	3,32	-6,77	t = - 7,33	P < 0,001
I. III. "	10,08	3,30	-6,78	t = - 8,32	P < 0,001
II. III. "	3,32	3,30	-0,02	t = - 0,06	P > 0,05
SSA					
I. II. "	216,17	26,25	-189,92	t = -13,26	P < 0,001
I. III. "	216,17	4,08	-212,08	t = -13,31	P < 0,001
II. III. "	26,25	4,08	22,17	t = - 5,61	P < 0,001

Çalışmamızda her karaciğer fonksiyon testi için (parametre için) grup ortalamalarının farkları da incelendi. Bu şekilde gruplar arasında o test için fark olup olmadığı anlaşılabilmektedir. Tablo 19-30 arası bu konudaki çalışmaları içermektedir.

- SGOT'nin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığının incelenmesi aşağıdaki tablolarda gösterilmiş ve sonuçlar en aşağıda belirtilmiştir. (Tablo 19-20)

Tablo 19

	Grup No	Log. Ortalama	Varyans	Vaka Sayısı	St.Sapma
Kontrol	1	1,151	0,027	9	0,165
Akut Viral Hepatit	2	2,989	0,010	12	0,101
Kronik Aktif Hepatit	3	2,060	0,036	12	0,189
Tıkanma İkteri	4	1,893	0,040	10	0,199
Sirotik Proçes	5	1,508	0,019	13	0,137

* $P < 0,05$
** $P < 0,01$
*** $P < 0,001$ } Anlamlı fark var.
 $\emptyset P > 0,05 \Rightarrow$ Fark yok.

Tablo 20

	(1) 1,151	(5) 1,508	(4) 1,893	(3) 2,060	(2) 2,989
(1)		***	***	***	***
(5)			***	***	***
(4)				*	***
(3)					***

-SGOT'de tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı.

- SGPT incelenmiş ve gruplar arasında SGPT değerlerinde anlamlı bir fark olup olmadığı aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir. (Tablo 21 ve Tablo 22).

Tablo 21

	Grup No	Log. Ortalama	Varyans	Vaka Sayısı	St. Sapma
Kontrol	1	1,192	0,020	9	0,142
Akut Viral Hepatit	2	3,056	0,010	12	0,102
Kronik Aktif Hepatit	3	2,105	0,040	12	0,200
Tıkanma İkteri	4	1,774	0,024	10	0,156
Sirotik Proçes	5	1,387	0,045	13	0,212

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Anlamlı fark var.

*** $P < 0,001$

Ø $P > 0,05 \Rightarrow$ Anlamlı fark yok.

Tablo 22

	(1) 1,192	(5) 1,387	(4) 1,774	(3) 2,105	(2) 3,056
(1)		**	***	***	***
(5)			**	***	***
(4)				**	***
(3)					***

-SGPT'de tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı.

- Direkt bilirübinin incelenmesinde gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı tablo 23 ve 24'te belirtilmiştir.

Tablo 23

	Grup No	Ortalama	Varyans	Vaka Sayısı	St. Sapma
Kontrol	1	1,016	0,001	9	0,034
Akut Viral Hepatit	2	1,240	0,002	12	0,043
Kronik Aktif Hepatit	3	1,096	0,001	12	0,036
Tıkanma İkteri	4	1,268	0,003	10	0,058
Sirotik Proçes	5	1,027	0,001	13	0,023

* $P < 0,01$
** $P < 0,01$ fark var
*** $P < 0,002$
 $\emptyset$ $P > 0,05 \Rightarrow$ fark yok.

Tablo 24

	(1) 1,016	(5) 1,027	(3) 1,096	(2) 1,240	(4) 1,268
(1)		$\emptyset$	**	***	***
(5)			**	***	***
(3)				**	**
(2)					$\emptyset$

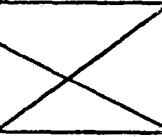
1. Grup ile 5. grup arasında fark yok. Diğer gruplar
2. Grup ile 4. grup arasında arasında fark var.

- Total bilirubin incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir. (Tablo 25 ve Tablo 26)

Tablo 25

	Grup No	Log Ortalama	Varyans	Vata Sayısı	St. Sapma
Kontrol	1	1,028	0,001	9	0,035
Akut Viral Hepatit.	2	1,294	0,003	12	0,053
Kronik Aktif Hepatit	3	1,136	0,002	12	0,049
Tıkanma	4	1,337	0,007	10	0,086
Sirotik Proçes	5	1,069	0,001	13	0,035

Tablo 26

	(1) 1,028	(5) 1,069	(3) 1,136	(2) 1,294	(4) 1,337
(1)		0,041 ø	0,108 **	0,266 ***	0,309 ***
(5)			**	***	***
(3)				**	**
(2)					ø

1.Grup ile 5. grup arasında anlamlı fark yok.

2.Grup ile 4. grup arasında anlamlı fark yok.

Diğer gruplar arasında anlamlı fark var.

Timol bulanıklık değerleri incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 27-28).

Tablo 27

	Grup No	Log. Ortalama	Varyans	Vaka Sayısı	St. Sapma
Kontrol	1	0,323	0,012	9	0,111
Akut Viral Hepatit	2	0,987	0,016	12	0,126
Kronik Aktif Hepatit	3	0,681	0,021	12	0,144
Tıkanma İktteri	4	0,697	0,023	10	0,151
Sirotik Proçes	5	0, 718	0,030	13	0,173

Tablo 28

	(1)	(3)	(4)	(5)	(2)
(1)		***	***	***	***
(3)			∅	∅	***
(4)				∅	***
(5)					***

3. Grup ile 4. grup arasında

3. Grup ile 5. grup arasında

4. Grup ile 5. grup arasında

Diğer gruplar arasında anlamlı fark var

Anlamlı fark yok.

SSA incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 29 ve Tablo 30).

Tablo 29

	Grup No	Log. Ortalama	Varyans	Vaka Sayısı	St. Sapma
Kontrol	1	0,425	0,056	9	0,236
Akut Viral Hepatit	2	2,319	0,017	12	0,129
Kronik Aktif Hepatit	3	1,472	0,064	12	0,253
Tıkanma İkteri	4	2,269	0,044	10	0,211
Sirotik Proçes	5	1,310	0,070	13	0,265

*

**

Anlamlı fark var

Ø

⇒

Anlamlı fark yok.

Tablo 30

	(1)	(5)	(3)	(4)	(2)
(1)		***	***	***	***
(5)			Ø	***	***
(3)				***	***
(4)					Ø

1. Grup (kontrol) ile tüm gruplar arasında anlamlı fark var.
5. Grup ile 3. grup arasında anlamlı fark yok.
5. Grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark var.
3. Grup ile 2. ve 4. gruplar arasında anlamlı fark var.
4. Grup ile 2. grup arasında fark yok.

Tablo 31

Serum safra asitleri ile diğer karaciğer fonksiyon testleri arasında korelasyon (ilişki) olup olmadığını gösteren tablo:

I) KONTROL GRUBU :

SSA -----SGOT	: r:0.611	P > 0.05	⇒ Korelasyon yok
-----SGPT	: r:0.873	P < 0.01	
-----D.Bil	: r:0.873	P < 0.01	Korelasyon var.
-----T.Bil	: r:0.878	P < 0.01	
-----Timol	: r:0.503	P 0.05	⇒ Korelasyon yok.

2) Akut Viral Hepatit: 1. 2. 3. çalışmalar.

SSA -----SGOT			
SGPT			
D.Bil	P > 0.05		Korelasyon yok.
T.Bil			
Timol			

3) Kronik Aktif Hepatit:

SSA -----SGOT			
SGPT			
D.Bil	P > 0.05		Korelasyon yok.
T.Bil			
Timol:r:0.703			Korelasyon var.

4) Tıkanma İkteri:

SSA -----SGOT			
SGPT			
D.Bil	P > 0.05		Korelasyon yok
T.Bil.			
Timol.			
Alkalan Fosf. r:0.634 p	0.05		Korelasyon var.

5) Sirotik Proçes:

SSA -----SGOT			
SGPT			
D.Bil.	P > 0.05		Korelasyon yok.
T.Bil.			
Timol.			

TARTIŞMA VE SONUÇ

Serum safra asitlerinin (SSA'nın) karaciğer fonksiyonlarını göstermede önemli bir test olduğu daha önce anlaşılmış, ancak yöntemlerin pratik olmaması nedeniyle rutine sokulamamıştı. Son senelerde geliştirilen bu enzimatik spektrofotometrik metodla kolay ve hassas olarak SSA ölçülmüş ve diğer karaciğer fonksiyon testleri ile karşılaştırılarak klinik önemini ortaya koymak mümkün olmuştur (3,7,9,10,24,30,35,36,37,38).

Genel olarak varılan kanı, SSA'nın karaciğer hücre hasarını (3,4,6,9,19) ve safra salgılanışındaki azalmayı (12,21,22,24) gösteren en hassas test olduğu, ancak ayırıcı tanıda tek başına yeterli derecede önemi olmadığı şeklindedir (24,37,49).

-56 Vakalık çalışmamızda :

Kontrol grubu (9 sağlıklı şahıs)

12 Akut Viral Hepatit

12 Kronik Aktif Hepatit

10 Tıkanma Sarılığı

13 Sirotik Proçesli hastalar incelenmiş ve bulgularımız

şu şekilde özetlenmiştir. (tablo 32)

Tablo 32 - Tüm Hastalık Gruplarında Çalışılan Karaciğer Fonksiyon Testlerini Gösteren Genel Tablo

	SGOT u/lit	SGPT ü/lit	D. Bil mg/dl	Total Bil. mg / dl	Timol ü	SSA µmol/lit
Kontrol	15,11±1,99	16,44±2,30	0,41±0,3	0,70±0,31	2,17±0,19	3,10±0,70
Akut Viral Hepatit	998,33±64,83	1163,33±65,77	7,44±0,7	9,80±0,7	10,08±0,86	216,17±15,86
Kronik Aktif Hepatit	124,25±14,10	138,67±15,39	2,52±0,3	3,77±0,45	4,85±0,37	33,54±4,20
Tıkanma Sarılığı	86,10±12,83	67,30±8,15	8,68±0,78	5,28±0,66	5,28±0,66	202,50±23,49
Sirotik Proçes	33,69±2,95	26,92±3,20	0,66±0,16	1,77±0,28	5,66±0,73	24,12±3,85

Akut viral hepatitlilerde =

Belirli aralıklarda 3 defa incelemeye tabi tutuldu.

I. Çalışma = Akut viral hepatitlilerin hastaneye yatışı anında yapıldı. (Genellikle hastalığın 1. ve 2. haftalarına uymaktadır.)

II. Çalışma yani ilk kontrol, hastaların hastaneye yatışından itibaren 1 ay sonra yapıldı. (hastalığın 30-45. günlerinde)

III. Çalışma yani ikinci kontrol, hastalığın klinik ve laboratuvar şifasına uyan 2. ayın sonunda yapıldı.

Akut viral hepatitli hastalarımızın 11'i HBsAg(+), 1'ine HBs Ag(Ø) idi.

-Bulgularımızda, rutin yapılan karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT, SGPT, serum bilirubin seviyeleri, ve timol bulanıklık testlerinde 1. kan numunesi ile 2. alınan kan numuneleri arasında, yani hastalığın başlangıcı ile hastalığın 30-45. günlerine uyan zaman arasında ve yine 1. alınan kan numuneleri ile 3. alınan kan numunelerindeki çalışmalarda elde edilen bulgular arasında anlamlı bir fark tespit ederken 2. ve 3. alınan kan numuneleri yani her iki kontroldeki bulgular arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. (Tablo 33)

Buna karşılık SSA'de ise 1. alınan kan numunesi ile 2. alınan kan numunesi arasında yani hastalığın başlangıcı ile salaha geçişinin başlangıcı olan 30-45. gün arasında ve 1. alınan kan numunesi ile 3. alınan kan numunesi yani hastalığın başlangıcı ile 2. ayın sonunda yapılan kontrol bulgulara arasındaki anlamlı farklara ek olarak, her iki kontrol, yani 2. ve 3. çalışmalardaki bulgular arasında da anlamlı bir fark saptadık. (Tablo 33)

Buda göstermektedirki SSA'nin normale dönüşü diğer karaciğer fonksiyon testlerinden daha geç olmaktadır, bu nedenle malfonksiyonunun yansıtılması ve hepatik fonksiyonlardaki düzelme, SSA ve serum transaminazlarının birlikte ölçümü ile değerlendirilmelidir (26,35,36,37).

Bazı otörlere göre bu husus bazı silik karaciğer hastalıklarının tespit etmekte önemli olmaktadır.

C.R. Pennington ve P.E.Ross tarafından 1977 yılında yapılan çalışmalarda Akut viral hepatitlilerde SSA'leri 200-400 mikromol lt arasında (37), Sverre Sekrede ve arkadaşlarının 1978 yılındaki çalışmalarında SSA'leri ortalama 147 Mikromol/lt bulunmuştur.

En önemlisi 1981 yılında Fumiko Mashige ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada elde edilen bulgular:

Akut viral hepatitin akut devrinde SSA:123±29.1

" " " şifa " SSA:8.6±1.7,

Bizim çalışmamızda akut devirde SSA:216.17±15.86

şifa devrinde SSA:4.08±0.9.bulundu.

Bu sonuçlar bizim I-II.

I-III.

II.III. çalışmalarımız arasında elde ettiğimiz sonuçlarımızı teyit etmektedir. (Tablo 33)

I. II. ve III. Kan numunelerinden alınan örnekler
tablo 33'de gösterilmiştir.

Tablo 33

SGOT	İlk çalışmanın Ortalaması	İkinci Belirtilen Çalışma Ortalaması		* $P < 0,001$ Anlam farkı var.
I.II. Çalışma	998,33	42,92	$p < 0,001$	* $P > 0,05$ Anlam farkı yok.
I.III. Çalışma	998,33	24,42	$P < 0,001$	
II.III. Çalışma	42,92	24,42	$P > 0,05$	
SGPT				
I.II. Çalışma	1163,33	51,67	$P < 0,001$	
I.III. Çalışma	1163,33	32,08	$P < 0,001$	
II.III. Çalışma	51,67	32,08	$P > 0,05$	
D.Bil				
I.II. Çalışma	7,44	0,38	$P < 0,001$	
I.III. Çalışma	7,44	0,24	$P < 0,001$	
II.III. Çalışma	0,38	0,24	$P > 0,05$	
T.Bil				
I.II. Çalışma	9,80	0,79	$P < 0,001$	
I.III. Çalışma	9,80	0,58	$P < 0,001$	
II.III. Çalışma	0,79	0,58	$P > 0,05$	
Timol				
I.II. Çalışma	10,08	3,32	$P < 0,001$	
I.III. Çalışma	10,08	3,30	$P < 0,001$	
II,III. Çalışma	3,32	3,30	$P > 0,05$	
SSA				
I.II. Çalışma	216,17	26,25	$P < 0,001$	*** A.V.Hepa- tit her üç devresindeki ortalama SSA değerleri ara- sında anlamlı bir fark mev- cuttur.
I.III. Çalışma	216,17	4,08	$P < 0,001$	
II.III. Çalışma	26,25	4,08	$P < 0,001$	

- Bu arada 2'nci hasta grubu olarak, teşhisi klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak karaciğer iğne biyopsileri ile de histopatolojik olarak teyit edilen kronik aktif hepatitlileri inceledik.

Bütün hepsinde HBs Ag (+) idi

Çalışmamızdaki bulgular tablo 32'de gösterildiği gibi SGOT, SGPT değerleri, bilürubin değerleri akut viral hepatitlilerle ve diğer gruplarda anlamlı bir fark gösterirken timol bulanıklık testinde akut viral hepatitli vak'alarda anlamlı bir fark gösteriyor, ancak diğer gruplarla anlamlı fark göstermiyordu.

SSA yönünden akut viral hepatitlilerle anlamlı bir fark mevcuttu.

Akut viral hepatitlilerde SGOT, SGPT değerlerinde bariz bir yükseklik bulunurken (ortalama SGOT 998.33 ± 23.49), kronik aktif hepatitlilerde ise (33.54 ± 4.2) saptandı.

Halbuki kronik aktif hepatitliler ile sirotik preçesliler arasında SSA'da anlamlı bir fark saptanılmadı. Sirotik preçesde (24.12 ± 3.85), kronik aktif hepatitte (33.54 ± 4.2) bulundu. Bu bulgular sağlıklı kontrol gruplarımızla belirgin bir fark gösteriyordu.

Fumiko Mashige ve arkadaşları 1981'de Kr.Aktif hep.te 14.6 ± 2.0 , Sirotik proçeste: 40.3 ± 4.0 ,

Sverre Sekrede ve arkadaşları: Kr.Ak.Hep.te: $59 \mu\text{mol/lt}$.

Sirotik proçeste(alkolik):

$57 \mu\text{mol/lt}$

Primer bilier sirozlularda:

$96 \mu\text{mol/lt}$,

Osuga ve arkadaşları (34), Kr. Ak. Hep. te $4-80 \mu\text{mol/lt}$,

arasında,

Sirozluların büyük bir kısmında 4-100 $\mu\text{mol/lt}$, küçük bir kısmında ise 4-200 $\mu\text{mol/lt}$ arasında bulmuşlardır ki, bu orta derecedeki yükseklikler bizim bulgularımızı teyit etmektedir.

- Tıkanma ikterli vakalarda bulguların özetlemesinde:
10 vak'anın 5'i taşlı kolisistit, 5'i safra kesesi CA. idi.
(Bunlar operasyon sonucunda teşhisi teyit edilmiş idi.)

Tıkanma ikterlerinde SGOT, SGPT değerleri akut viral hepatitliler ile bariz bir fark gösterirken safra asitlerinde bu bulgu akut viral hepatitlilerle önemli bir fark göstermiyordu. Ayrıca bilürubinler yönünden de akut viral hepatitlilerle arasında anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 32)

Timol de akut viral hepatitliler ile arasında fark mevcut, ancak diğer gruplar ile arasında fark yoktur.

SSA'da ise akut viral hepatitlilerle arasında fark olmamasına rağmen diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark saptandı.

C.R.Pennington ve arkadaşlarının çalışmasında tıkanma ikterlilerde: 60 $\mu\text{mol/lt}$ -280 $\mu\text{mol/lt}$ (ortalama 106 $\mu\text{mol/lt}$)
Akut V.Hepatitlilerde: 78-405 $\mu\text{mol/lt}$ (ortalama 157 $\mu\text{mol/lt}$)

Sirozlularda : 32 $\mu\text{mol/lt}$ bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda:

tıkanma ikterlilerde: 65-280 $\mu\text{mol/lt}$ (ortalama 202.50 $\pm$ 3.49)

Akut V. Hepatitlerde: 100-280 $\mu\text{mol/lt}$ (ortalama 216.17 $\pm$ 15.86)

sirozlularda : 24.12 $\pm$ 3.85 bulduk.

Görüldüğü gibi C.R.Pennington ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen ileri derecede yüksek değerlerin benzeri, çalışmamızda elde edilmiş olup buda bizim bulgularımızı teyit etmektedir.

-Sirozlu 13 vak'ada = SGOT,SGPT değerlerinde tüm pruplar ile bariz bir fark gösterirken SSA'nın değerlendirilmesinde

kronik aktif hepatitlilerle bir paralellik göstermekte, tıkanma ikterlerinde ve akut viral hepatitin tüm dönemlerinde bariz bir fark göstermektedir. (Tablo 32)

Bilirubinler yönünden kontrol grubu hariç diğer gruplar ile anlamlı bir fark göstermektedir.

Timol de tıkanma sarılıklılar ve kronik aktif hepatitlilerle arasında fark yok iken diğer gruplar ile arasında fark mevcuttur..

-Kontrol grubu olarak alınan 9 vak'a SGOT,SGPT,Timol ve SSA'nın değerlendirilmesinde diğer gruplar ile arasında bariz bir fark saptanıldı. SGOT (15.11 ± 1.99) SGPT (16.44 ± 2.3) Total bilirubin (0.70 ± 0.31), Timol (2.17 ± 0.19), SSA (3.10 ± 0.70) olarak normal sınırlarda bulundu.

-Sonuç olarak SSA'nın incelenmesinde (Tablo 34) :

			min.	maksimum
Kontrol grubunda= ortalama	3.10 ± 0.70	$\mu\text{mol/lt.}$	(1.40-8)	
Akut viral Hepatit=	"	216.17 ± 15.86	"	(100-280)
Kronik aktif Hepatit=	"	33.54 ± 4.20	"	(8 - 60)
Tıkanma ikterliler=	"	202.50 ± 23.49	"	(65- 280)
Sirotik proçes=	"	24.12 ± 3.85	"	(8 - 45)

bulundu.

Görüldüğü üzere kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu.

Kronik aktif hepatitliler ile sirozlular arasına (33.54 ± 4.20 ve 24.12 ± 3.85) ve akut viral hepatitliler le tıkanma ikterliler arasında (216.17 ± 15.86 ve 202.50 ± 23.49) fark bulunmadı. Bunların haricindeki diğer gruplar arasında ise anlamlı fark bulundu.

Çalışma özetlenecek olursa, kontrol grubunun tümünde SSA normal sınırlarda bulunurken, karaciğerde fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalıklarda yüksek bulundu.

Kronik aktif hepatit ve sirotik proçeslilerde orta derecede, akut viral hepatit ve tıkanma ikterlilerde ileri derecede yükseklik bulundu

Akut viral hepatitlilerde dikkat edildiğinde SGOT ve SGPT nin normale dönmesine rağmen, SSA'daki düzelme daha geç olmaktadır, yani klinik şifa ile beraber histopatolojik şifanın gösterilmesi için sadece enzimlerin düzelmesi değil, enzimlerle beraber SSA'nın da düzelmesi gerektiği anlaşılır (34).

SSA'nın normale inmemesi ve orta derecede bir yükseklik devam etmesi halinde karaciğer hücre hasarının devam ettiği ve karaciğerdeki hadisenin kronikleşmeye başladığı düşüncesi akla gelmelidir (26).

Bu kronikleşme eğiliminin yanı sıra, SSA'nın bir diğer önemi, kronik karaciğer hastalığının düzelme fazının değerlendirilmesi konusunda en önemli tanı metodunun bu olduğu artık kabul edilmektedir. (34)

Ayrıca çalışmamızda değişik hastalık gruplarında SSA ile diğer karaciğer fonksiyon testleri arasında bir korelasyon olup olmadığı incelendi. (Tablo 31)

Akut viral hepatitlilerde SSA ile hiçbir test arasında korelasyon saptanamazken, kronik aktif hepatitlilerde timol ile tıkanma ikterlilerde ise alkalen fosfatez ile korelasyon saptandı.

-Sonuç olarak sadece semptomlu değil, asemptomatik olan karaciğer hücre hasarının ve safra akımındaki engellenmeyi gösteren en hassas ve duyarlı testin bu olduğu söylenebilir, ancak karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında tek başına yeterli

derecede önemli olmamakta, diğer testlerle beraber incelenmesi gerekmektedir (24,37,49).

Kliniksel önemi ve çalışmalarımızdan elde edilen sonuç, karaciğer hastalıklarında klinik şifa ile biokimyasal ve histojik şifanın arasında uzun bir zaman olduğu ve bunu göstermede en iyi yönetimin SSA olduğu, akut viral hepatitli vak'alarda kronikleşme eğilimi olup olmadığı veya kronik karaciğer hastalıklarının düzelme safhasını gösterilmesinde diğer karaciğer fonksiyon testlerininin hepsinden çok bariz bir üstünlüğü olduğu gözlenmiştir.

Sonuçlardan edinilen kanaata göre, SSA ölçümü tanı koymaya değil ancak hastalığın takibinde çok yardımcı olmaktadırki buda çok önemlidir.

İlerde karaciğer biopsi bulgusu ile SSA ölçümü arasındaki ilişkiye yönelik bir çalışma yapıp bir korelasyon bulunduğunda, biyopsiye belkide gerek kalmayacaktır.

Ö Z E T

Viral hepatitlilerle, diğer karaciğer hastalıklarının incelenmesinde serum safra asitlerinin değerini tespit edmeyi amaçladığımız bu çalışmada, 12 akut Viral Hepatitli, 12 Kronik Aktif Hepatitli, 10 tıkanma ikterli, 13 sirotik proçesli hasta ile sağlıklı kişiden elde edilen serumları inceledik. Serum safra asitleri enzimatik spektrofotometrik metodla ölçülürken, bilirübin seviyeleri, SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz aktiviteleri ile timol bulanıklık düzeylerini de klasik metodlarla tayin ettik.

Bulgularımızı literatür sonuçları ile beraber değerlendirdiğimizde serum safra asitleri aktivitesinin tayininin, sadece semptomatik değil, asemptomatik olan karaciğer hücre hasarı ve safra akımındaki engellenmeyi gösteren çok hassas ve duyarlı bir test olduğu, Akut Viral Hepatitliler ve tıkanma ikterlilerde çok yüksek, kronik Aktif Hepatit ve Sirotik proçeslilerde orta derecede yükseklikte bulunduğu, Akut viral Hepatitli vakalarda kronikleşme eğilimi olup olmadığı veya kronik karaciğer hastalıklarının düzelme safhasının gösterilmesinde diğer karaciğer fonksiyon testlerinin hepsinden bariz bir üstünlüğü olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- BARNES S., Gollan J.: The role of tubuler reabsorbtion in the renal excretion of bile acids.
J.Biochem. (1977) 166-(65-73)
- 2- BERKOW R.:Clinical features of liver disease.
Merck manual of Diagnosis and Theraphy
1985 (837-850)
- 3- BERRY W.:Bile acid metabolism, its relation to clinical disease. Semin Liver Dis. 1983
- 4- BLOOMER J.R., Allen R.M., Klatskin G.: Serum bile acids in primary cirrhosis. Archives of internal medicine
1976(136-157)
- 5- BRADLEY S.E.: The circulation and the liver.
Gastroenterology. 44:403, 1963
- 6- CHİSATO HİRAYAMA, Toshitake I.: Serum cholestrol and Bile acid in primary hepatoma.
Clin. Chimica Acta. 71(1976), 21-25
- 7- CRONHOLM T., Norman A.: Bile acids and steroid sulphates in serum of patients with infectious hepatitis.
Scandanivian Journal of Gastroenterology
5-(297-303) 1970
- 8- DISCOMBE G.: Flocculation tests. LANCET 1:1005, 1959
- 9- ELDON A.,:SHAFFER, ELLEN R.G.: SBA as releated to bile acid sekretion in liver disease.
Digestive Disease vol.23 May (1978)
- 10- FAUSA I.; Gjone E.: SBA concentrations in patients with liver disease. Scandinavian J. of Gastroente-
rology, 11(537-543), 1976

- 11- FESTI D.: Diagnostic effectiveness of SBA in liver diseases as evaluated by multivariate statistical methods. Hepatology 1983 "Sep-October" 707-713
- 12- GREIH H., Trolzch D.: Bile Acids in human livers with or without biliary obstruction. Gastroenterology 63.(846-850) 1972
- 13- HABER L.R., Vampshos V.: Bile Acid conjugation in organ culture of human fetal liver. Gastroenterology 74(1214-1223) 1973
- 14- HENEGOUWEN W.B., Hoffman A.F.: A simple batch adsorption procedure for the isolation of sulfated and non-sulfated Bile Acids for serum. Clin.Chim.Acta. 73(1976) 469-474
- 15- HOFFMAN A.F. : Chemistry and enterohepatic circulation of Bile Acids. Hepatology 1984
- 16- ISSELBECHER KURT J., Lo Mont J.T.: Harrison's principles of internal medicine. 1983
- 17- JAVIT Norman, Grand R.: SBA patterns in neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia. The journal of pediatrics. Vol 90(736-739)
- 18- JONES BARNELL, Miranda R.: Serum concentration of bile acids in relation to the normal menstrual cycle, the administration of oral contraception and pregnancy. The G.V. Mosby Co. 1978(593) Vol 130
- 19- KISHIMOTO Y.: Clinical significance of fasting SBA in the long term observation of chronic liver disease. J.A.Gastroenterology 185-Feb. (136-138)
- 20- KOPLOWITZ N., Kok E., Jowitt N.B.: Post prandial SBA for the detection of hepatobiliary disease. JAMA 225(292-293), 1973

- 21- LAATIKAINEN T.J., Pekka J.L.: Fetal sulfated and non-sulfated bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. J.Lab.Clin.Med. August 1978
- 22- LAATIKAINEN T.J., Ikonen E.: SBA in cholestasis of pregnancy. Obstetrics and gynecology. Vol.50, No:3-1977 (313-318)
- 23- MAENTAUSTA O., Janne O.: RIA of conjugated cholic and chenodeoxycholic acid, and deoxycholic acid from human serum with use of I 125 labeled ligandi. Clin.Chem. 25.(264.(264-268) 1979
- 24- MAKINO I., Natogawa S.: Conjugated and unconjugated SBA levels in patients with hepatobiliary disease.
- 25- MAKINO I., HASHIMETO H.: Sulfated and nonsulfated bile acids in urine, serum and bile of patients with hepatobiliary disease. Gastroenterology 68(543-553) 1975
- 26- MASHIGE F., Tanaka N.: Direct spectrophotometry of total bile acids in serum. Clin.Chem. 27/8 (1352-1356) 1981
- 27- MASHIGE F., IMAI K., Osuga T.: A simple and sensitive assay of total bile acids. SBA Clin.Chim.Acto.70(79-86)1976
- 28- MASHIGE F., Yanagizawa E., Osuga T.: A simple and sensitive assay of total SBA. Jpn.Clin.Chem.4(312-318)1976
- 29- MASHIGE F., Osuga T., Tanaka N., Yamanaka M.: Continuous flow determination of bile acids in serum and its clinical application. Clin.Chem. 24(1150-1154) 1978
- 30- MASHIGE F., Yamanaka M.: A simple direct colorimetric determination of SBA. Jpn.Clin.Chem. 24(1150-1154) 1978

- 31- MIHAS A.A., Gibson R.G.: SBA in inflammatory Bowel disease.
The Lancet. August 20.1977
- 32- MURPHY G.M., Billing B.H., Baron D.N.: A fluorometric and
enzymatic method for the estimation of serum
total bile acids.
J.Clin.Pathol. 23(594-598) 1970
- 33- MURRAY M.Fishar. : Merck-Manual of Diagnosis and therapy.
- 34- OSUGA T., Mikamuna K., Mashige F., Imai K.: Evaluation of
fluorometrically estimated SBA in liver disease.
Clin.Chim.Acta. 75(81-90) 1977
- 35- PENNINGTON C.R., Ross P.E.: SBA in the diagnosis of hepato-
biliary disease. GUT 1977. 18(903-918)
- 36- PENNINGTON C.R., Ross P.E.: SBA in hepatobiliary disease.
GUT. 17(815) 1976
- 37- PENNINGTON C.R., Ross P.E.: SBA in patients with hyperlipide-
mia. J. of Clin.Pathol. 1978 (31)-58-62
- 38- POUPON R.E., Poupon R.Y.: Effect of portocaval shunt on SBA
concentration in tpatients with cirrhosis.
Digestion 16.(138-145)1977
- 39- RINDENKNECHT H., Nagaraza M.R.: Effect of bile acids and PH
on the release of enteropeptidase in man.
Digestive Diseases. Vol 23 No:4 April 1978
(332-337)
- 40- ROOVERS S. Evrard E.: An improved method for measuring human
blood bile acids.
Clin.Chim.Acta.19(449-457) 1968
- 41- ROSALI S.B.: Enzyme tests in diseases of the liver and
hepatobiliary tract.
The principles and practice of diagnostic
enzymology 1976.
- 42- RUZICKA R.F.: Radiologic methods in liver diseases.
Progress in liver diseases. Vol.2, 1965

- 43- SCHIFT L.: Diseases of the liver. 1975 4th. ed. Philadelphia
- 44- SCHOENFELD L.J.: Sulfobromophatelelin transport and metabolism
Gastroenterology 48:530, 1965
- 45- SCHWARZ H.P., Bergman K.V., Paumgartner G.: A simple method
for the estimation of bile acids in serum.
Clin.Chim.Acto (50)- 197-206, 1974
- 46- SHERLOCK S: Disease of the liver and biliary system 1981
- 47- SIEGEL J.H., Barnes S.: Bile acids in liver disease
associated with inflammatory bowel disease.
Digestion. 15:(469-481) 1977
- 48- SIMMONDS W.J., Korman M.G., Hoffman A.: RIA of conjugated
bile acids in serum.
Gastroenterology 65-(705-711) 1973
- 49- SKREDE S. Solberg H.E., Blamhoff J.P.: Bile acids measured
in serum during fasting as a test for liver
disease. Clin.Chem. 24(1095-1099) 1978
- 50- STEEWSLAND H.: An automated method for the determination of
total SBA.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 38(447-455) 1978
- 51- WRIGHT R.: Liver and Biliary Disease 1979
- 52- WHITE WILMOL L.: Chemistry 1976
- 53- ZIMMERMAN H.J.: Serum enzymes in the diagnosis of hepatic
disease.
Gastroenterology 1964, 46:413