

T. C.
Sosyal Sigortalar Kurumu
Göztepe Hastanesi
Çocuk Kliniği
Klinik Şefi : Dr. Nejat ŞİMŞEKCAN

AKUT VİRAL HEPATİTLERİN TANISINDA
"SERUM PREALBUMİNİ" NİN
KARACİĞER FONKSİYON TESTİ OLARAK DEĞERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. M. Asım YÖRÜK

İstanbul - 1990

T.C.
Sosyal Sigortalar Kurumu
Göztepe Hastanesi
Çocuk Kliniği
Klinik Şefi: Dr.Nejat ŞİMŞEKCAN

AKUT VİRAL HEPATİTLERİN TANISINDA
"SERUM PREALBUMİNİ" NİN
KARACİĞER FONKSİYON TESTİ OLARAK DEĞERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. M.Asım YÖRÜK

İstanbul - 1990

TEŞEKKÜR

Yöneticilik niteliği ile örnek olan Başhekimimiz Sayın Doç.Dr. Koptagel İLGÜN'e,

İhtisas süremi yanında geçirmekle büyük bir kıvanç duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden daima istifade ettiğim, yetismemde büyük emekleri geçen Değerli Hocam Sayın Dr. Nejat ŞİMŞEKCAN'a,

Dört yıl boyunca bizlere daima destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım iyi insan, Kıymetli Hocam Klinik Şefimiz Başhekim Yardımcısı Sayın Dr. Sevil ÖZÇAY'a,

Eğitimim sırasında her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm, tıbbın en son yeniliklerini bilgi ve tecrübesi ışığında bizlere aktaran, örnek çalışması ile öğretici olan, çalışmalarımızı yönlendiren Sayın Hocam Dr. Kutay IŞIK'a,

Birlikte çalıştığımız süre içinde kişilik ve bilgisi ile örnek aldığım halen Haydarpaşa Numune Hastanesi Başhekimi olan Sayın Hocam Doç.Dr. Asuman EĞRİBOZLU'ya,

Hastaneye geldiğim günden beri her konuda yardımlarını gördüğüm Hastanemiz eski Başhekimi Sayın Dr. Ali HACİPAŞAOĞLU'na,

Araştırmam için gerekli imkânların sağlanmasında yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Selma ÇEKİRDEK'e ve araştırmam sırasında büyük yardımlarını gördüğüm Biokimya Uzmanı İnci SÖNMEZ'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kliniğimiz Uzman ve Asistan doktor arkadaşlarıma, Çocuk Kliniği'nin tüm çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Asum YÖRÜK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL ve METOD	20
VAKA GRUBU ve BULGULAR	31
TARTIŞMA	32
ÖZET ve SONUÇ	35
LİTERATÜR	38

GİRİŞ

Viral hepatitler halen dünya çapında bir sağlık sorunu oluşturan bulaşıcı bir hastalıktır. Viral hepatitler karaciğerin primer enfeksiyonu olup hepatit A, hepatit B, hepatit D, epidemik non A non B, veya non A non B viruslarından biri ile meydana gelir. Bundan başka sitomegalovirus, Epstein Barr virusu ve varicella zoster virusu gibi etkenlerle oluşan sistemik hastalıklar sonucunda da sekonder bir enfeksiyon olarak da hepatit oluşabilir. Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit D viruslarının özellikleri belirlenmiş ve bu üç hepatit etkenine ilişkin antijen ve antikorları saptayan serolojik testler geliştirilmiştir. Bugüne kadar non A non B viral ajanı idantifiye edilememiştir. Bundan dolayı non A non B hepatit tanısı diğer viral hepatit etkenlerinin ekarte edilmesi ile olanaklıdır. Son zamanlarda yayınlanmış bir rapor non A non B hepatitin bir retrovirus ile oluşabileceğini ve eğer bu böyle ise enfeksiyonun spesifik bir göstergesinin bulunabileceğini işaret etmektedir.

Viral hepatitin klinik seyri son derece değişkendir. Asemptomatik, anikterik enfeksiyon veya ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı ve sarılıkla karakterli akut seyirli bir hastalık tablosu şeklinde olabilir. Hastaların pek çoğu tam olarak iyileşir. Ancak hastalık bazan kronik hepatit, siroz, fulminan hepatit gibi spesifik komplikasyonlar, bazan da serum hastalığına benzer prodrom, poliarteritis nodoza, glomerulonefrit gibi nonspesifik belirtilerle birlikte olabilir.

Kesin tanı iyi bir anamnez, klinik muayene ve lâboratuvar metodları ile konur. Hepatit teşhisi için kullanılan testlere "Karaciğer Fonksiyon Testleri" adı verilmektedir.

Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan testler bilirubin, kolesterol, albümin, globulin, transaminazlar, alkalen fosfataz, gamma glutamil transaminaz, 5'nükleotidaz, protrombin zamanı ve hepatit markerlarıdır (Tablo 2). En son olarak da serum prealbuminininde bu testler arasında önemli bir yeri olduğu bildirilmektedir.

Prealbumin karaciğerde sentez edilen ve yarı ömrü oldukça kısa olan bir proteindir. Karaciğer fonksiyonlarını, dolayısı ile yapımını ve metabolizmasını etkileyen durumlarda belirgin ve erken değişmeler göstermesi nedeniyle daha duyarlı bir karaciğer fonksiyon testi olarak düşünülmüştür. Bu nedenle 1981 yılından beri çalışmalar yapılmaktadır. Biz de yukarıdaki özellikleri nedeniyle serum prealbumininin akut viral hepatit tanısında ve seyrinde duyarlı bir test olarak kullanılabileceğini düşünerek bu çalışmaya yöneldik.

Bu çalışmada serum prealbumininin karaciğer fonksiyon testi olarak değerini araştırmak amacıyla 50 vakalık akut viral hepatitli hasta grubunda araştırma yapıldı. Vakalarımızda serum prealbumini ile birlikte diğer karaciğer fonksiyon testleri de çalışıldı. Başlangıç ve kontrol dönemindeki sonuçlar mukayese edilerek prealbuminin viral hepatitlerde karaciğer fonksiyon testi olarak değeri olup olmadığı literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Epidemik sarılık hakkındaki ilk referans Hipokrat'a atfedilir. Batı Avrupa'daki ilk kayıt ise M.S. 751 yılında Papa Zacharias'ın Mainz Başpiskoposu St.Boniface'e yazdığı mektuptur. O zamandan beri özellikle savaş yıllarında sıklığı artmak üzere epidemiler görülmüştür. Amerikan İç Savaşı, I. ve II.Dünya savaşları buna örnektir. Hepatit Vietnam Savaşı'nda da majör bir medikal bir problem olmuştur.

Hepatoloji ile ilgili bilgilerimiz Hipokrat'tan sonraki çağlarda da gelişmesini sürdürerek günümüzdeki düzeyine ulaşırken, karaciğer fonksiyon testlerinin hemen tamamı içinde bulunduğumuz yüzyılın 2.yarısında geliştirilmiştir.

Karaciğer hastalıkları ile ilgili ilk büyük gelişme 1848 yılında Claud Bernard'ın glikoz ve glikojenin karaciğerde yapıldığını ortaya koyması ile olmuştur (8). Daha sonra karaciğerin yağ ve proteinlerden şeker yaptığı, ürenin karaciğerde sentez edildiği ve üre siklusu ve aminoasitler ile yağ asitlerinden keton cisimlerinin yapıldığı açıklandı (8). Bunlara paralel olarak ilk karaciğer fonksiyon testleri yapılmaya başlandı. Serum bilirubin testleri (Hujmans van den Berg;1913), galaktoz tolerans testi (Bauer-1906), Hippurik asit sentez testi ve serum proteinleri ile ilgili çalışmalar ilk örneklerdir. Rosenthal ve White (16) ilk kez 1913 yılında Roundtree ve ark. (8) tarafından yapılmış olan BSP testinin karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmedeki yararlılığını ortaya koymuştur. Daha sonra 1955 yılında Wroblewski (43) ve Karmen (8) tarafından serum transaminazlarının akut hepatitlerin tanısındaki değerinin ortaya

konması çok önemli bir gelişme olmuştur. Sonraki yıllarda bugün yaygın olarak kullanmakta olduğumuz çok sayıda test geliştirilmiştir.

1967'de Krugman, Giles ve Hammond sarılık öncesi dönemde bir çocuktan aldıkları serumu sağlam çocuklara injekte edince 31-38 günlük kuluçka dönemini izleyen tipik klinik tabloyu geliştirdiğini göstermişlerdir. Bu seruma MS 1 adını vermişlerdir.

1965 te Blumberg, Visnich ve Alter Hepatitis Associated Antigeni (HAA) bulmuşlardır.

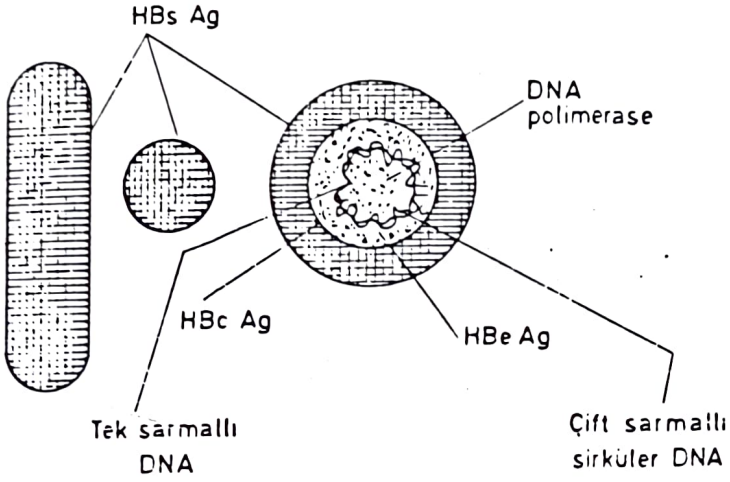
1968 yılında Bayer ve ark. Hepatit B virüsü antijeninin (HbSAg) küresel ve tübüler yapılardan oluştuğunu elektronmikroskop ile göstermiştir (Şekil 1).

1971'de Almeida ve ark. HbcAg "AntiHbc Antijen antikor" sistemini tanımlamışlardır.

1972'de Magnus ve Espmark HbSAg ve HbcAg'lerden immünolojik ve kimyasal olarak farklı HbeAg adıyla üçüncü bir antijen tarif etmişlerdir.

1975'te Dienstag, Feinstone, Purcell ve ark. şempanzelerde deneysel HAV enfeksiyonunu başardılar.

Daha sonra Alter ve ark. serolojik yöntemlerle HAV ve HBV'den farklı olarak Non A Non B hepatit virüsünü tanımlamışlardır (44).



Şekil 1 : Hepatit B Virusu ve Antijenleri.

AKUT VİRAL HEPATİTLER

Viral hepatit terimi karaciğerin primer enfeksiyonunu gösterir ve en az 6 etiyolojik ve immunolojik olarak farklı virus tarafından meydana getirilir. Bu viruslar hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), hepatitis D (HDV), epidemik non-A, non-B (NANB) ve iki ya da daha fazla non A non B viruslarıdır. Hepatit D virusu defektif bir virüs olup etkisini gösterebilmesi için HBV sentezine ihtiyaç gösterir.

Tablo 1 : Hepatite Neden Olan Başlıca Viruslar

1. RNA Virusları	2. DNA Virusları	3. Sınıflandırılmamış Virus
A. Pikornaviruslar	A. Adenoviruslar	1- Non A non B hepatit virusu
1. HAV	B. Hepadnaviruslar	
2. Coxackie virusu	1. HBV	
3. ECHO virusu	2. Woodchuck hepatit virusu	
B. Togaviruslar	3. Ground Squirrel hepatitis virusu	
1. Flavivirus alt grubu: (sarı humma)	4. Pekin Duct hepatitis virusu	
2. Alfavirus alt grubu: (Rubella)		
C. Arenaviruslar	C. Herpesviruslar	
1. Lassa virus	1. Sitomegalovirus	
D. Rhabdoviruslar	2. Epstein Barr virusu	
1. Marburg virus	3. Herpes simpleks	
2. Ebola virus		
E. Paramiksoviruslar		

KLİNİK BULGULAR : Preikterik devrede iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, epigastrium veya sağ hipokondriumda ağrı hissi, ileri yaş grubunda ateş, başağrısı olabilir.

Fizik muayenede hassas hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati saptanabilir. Çoğu hastalarda bu bulgular git-tikçe gerilerken bazı hastalarda sarılık gelişir. Süt çocuk-luğu ve oyun çağıında ikterik devrede iştah düzelirken daha ileri yaş grubunda preikterik semptomlara ek olarak kaşıntı ve depresyon görülür. Hepatomegali çoğu zaman, splenomegali % 20-30 oranında vardır. Sarılık öncesi devrede başlayan id-rar koyuluğu devam ederken 1/3 vakada kolestaz olur ve dışkı akolikleşir. Sarılık genellikle 10-15 günde kaybolur, seyrek olarak aylarca sürebilir. 3 yaşın altındaki çocuklarda genel-likle anikterik hepatit görülür.

LABORATUVAR ve SEROLOJİ :

Akut viral hepatitlerin tipik laboratuvar bulguları vardır. Enzim testlerinden transaminazların yüksekliği en önemli bulgudur. Bu enzimler (SGOT ve SGPT) genellikle normalin 8 katını aşarlar.

Transaminazlar inkubasyon devresinin sonlarına doğru yükselmeye başlar ve semptomların ortaya çıkması ile süratle yükselir, sarılığın birinci haftasında en üst düzeye varır. Transaminazların yüksekliği ile hepatitin şiddeti ve prognozu arasında tam bir korelasyon yoktur. 10-12 haftada tamamen normale dönerler. Akut dönemde SGOT/SGPT oranı 1'den küçüktür, kronik hepatitte ise bu oran 1'den büyük olur. Zira SGPT hepatosit sitoplazmasında, SGOT ise çekirdekte fazladır. En son normal düzeye gelen karaciğer fonksiyon testi immunglobulinlerdir.

Alkalen fosfataz normalin 3 katına kadar hafif, orta derecede artar. Laktik dehidrogenaz hafif derecede, Gama glutamil transpeptidaz 3-10 kat artabilir. Bu enzim çok yüksek ise alkolik karaciğer hastalığının veya biliyer tıkanmanın belirtisi olabilir. Kreatin fosfokinaz normaldir. Bilirubinler genellikle her iki fraksiyonun yükselmesi şeklinde artar. Hemogram ve sedimentasyon normaldir. Immunglobulinler hafif artabilir. Hepatit A da IgM, Non A non B hepatitinde IgG artar. IgG/IgM oranı A hepatitde düşer, Non A non B hepatitinde yükselir, B hepatitinde ise değişmez. Muhtemelen hepatosit rejenerasyonunu yansıtan alfa feto protein transaminazları 1-2 hafta geriden takip eder. Bazı otoantikorlarda da (ANA, AMA, RF) anormallikler görülebilir, ancak teşhiste önemleri fazla değildir. Prealbumin erken dönemde düşer.

Serolojik yorumda HAAg, Anti HAV, AntiHAVIgM, HbSAg, AntiHbS, HbeAg, AntiHbe, IgM ve IgG tipi AntiHbc tayinleri yapılır. HbSAg antijen taşıyıcılığın durumunu, AntiHbS bağışıklığının oluşup oluşmadığını, HbeAg replikasyonu yani yüksek bulaştırıcılık potansiyelini, AntiHbe enfeksiyonun nonreplikatif formunu, IgM AntiHbc enfeksiyonun erken dönemini, IgG AntiHbc ise geç dönemi işaret eder (Şekil 3). A hepatitinde ise Hepatitis A antijeni akut hepatitin başlangıcından kısa bir süre önce hepatosit sitoplazmasında görülür. IgM spesifik anti HAV hastalığın başlangıç döneminde, IgG spesifik anti HAV ise bir hafta sonra ortaya çıkar (Şekil 2).

Tablo 2 : Viral Hepatitin Serolojik Göstergeleri.

Hepatit A Virusu (HAV) :

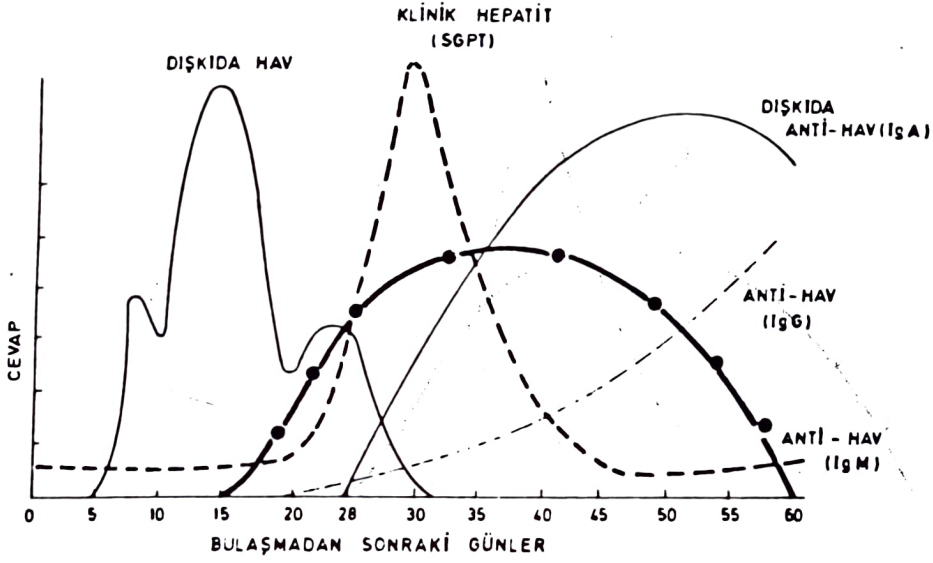
HAAg : Hepatit A antijeni
Anti HAV : Hepatit A antikoru
Anti HAV IgM : Spesifik anti HAV IgM

Hepatit B Virusu (HBV)

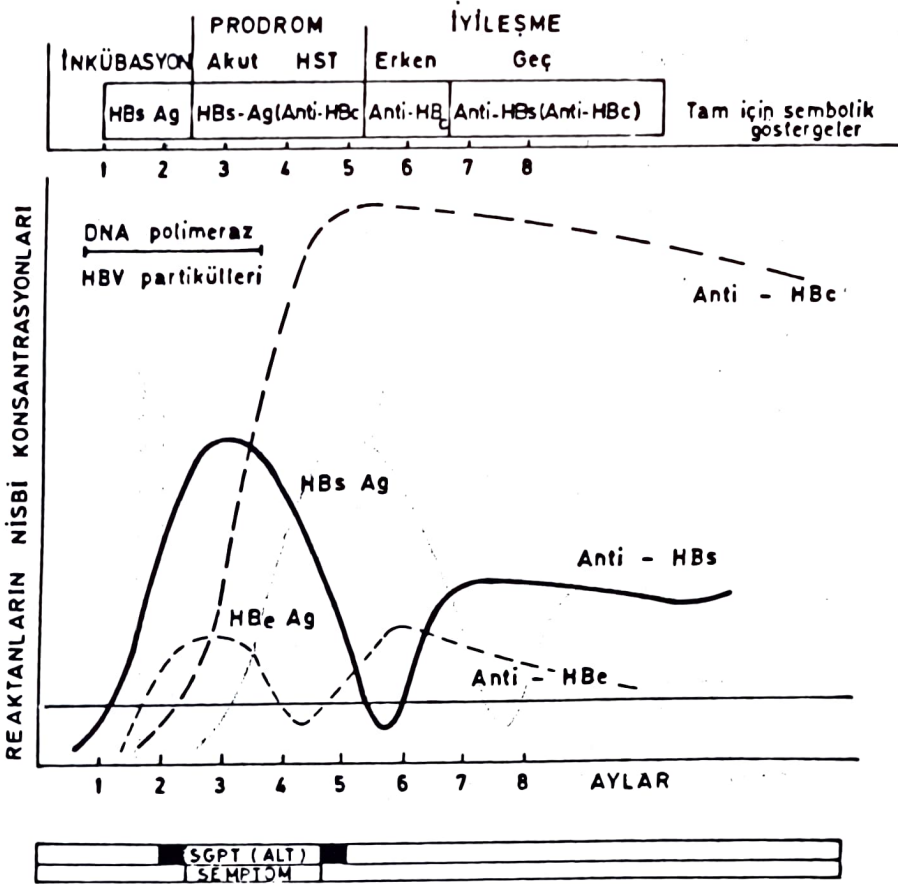
HbSAg : Hepatit B yüzey antijeni
Anti HbS : Hepatit B yüzey antikoru
Hbe Ag : Hepatit B e antijeni
Anti Hbe : Hepatit B e antikoru
Hbc Ag : Hepatit B çekirdek antijeni
Anti Hbc : Hepatit B çekirdek antikoru
Anti Hbc IgM : Spesifik anti Hbc IgM

Hepatit Delta Virusu (HDV)

HD Ag : Hepatit delta antijeni
Anti HD : Hepatit delta antikoru
Anti HD IgM : Spesifik Anti-HD IgM



Şekil 2 : HAV infeksiyonunda serolojik ve klinik ilişki.



Şekil 3 : B tipi AVH seyrinde serolojik ve klinik yapı.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN TANIMI

Karaciğer diğer organlardan farklı olarak biyokimyasal fonksiyonları ön plânda olan bir organdır. Bundan dolayı karaciğer hastalıklarında teşhis, prognoz ve tedavi bakımından bazı biyokimyasal testlere başvurmak gerekir (35). Bu amaçla kullanılan bütün testlere "Karaciğer Fonksiyon Testi" adı verilmektedir. Bu doğru bir yaklaşım olmayıp bu testlerin ancak bir kısmı karaciğerin fonksiyonel durumunu yansıtır (47). Ayrıca başka hastalıklarda da anormal sonuç verebilirler (22). Bu testlerin bir bölümü karaciğer ve safra yolları hastalıklarının serum göstergeleri olup karaciğer fonksiyonlarını iyi yansıtmazlar. Bir kısmı ise bazı karaciğer hastalıklarına özgü ve tanı değeri yüksek olan testlerdir. Bütün bu testler yaygın şekilde "Karaciğer Fonksiyon Testleri" adı altında tartışılırlar. Buna göre karaciğer fonksiyon testlerini "karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesi ile tedavinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal ölçümler" olarak tanımlayabiliriz. İdeal bir karaciğer fonksiyon testinin duyarlılığının yüksek olması, spesifik olması ve iyi bir tahmini doğruluk oranına sahip olması gerekir. Henüz bu anlamda ideal bir karaciğer fonksiyon testi yoktur. Bu yüzden bazı testlerin seçilerek birlikte kullanılmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak; bugüne kadar yüzlerce karaciğer fonksiyon testi geliştirilmiş ve bunların bir çoğu terkedilmiştir. Daha duyarlı, spesifik ve kolay yapılabilir testlerin geliştirilmesi çalışmaları da devam etmektedir. Karaciğer ve safra yolları hastalıklarını görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen büyük ilerlemelere rağmen, klinik bilgilerin ışığı altında değerlendirilerek uygun seçilmiş karaciğer fonksiyon testlerinin önemi artarak devam etmektedir (21).

Tablo 3 : Karaciğer Fonksiyon Testlerinin
Sınıflandırılması.

Karaciğer fonksiyon testleri klinik açıdan 3 ana grupta değerlendirilir (16).

A) KARACİĞER FONKSİYONLARININ BİYOKİMYASAL TESTLERİ

1. Organik anyon transportu ile ilgili testler
 - a. S erum bilirubini,
 - b. Boya testleri (BSP, Rose-Bengal)
 - c. Serum safra asitleri
2. Karaciğerin metabolizma kapasitesi ile ilgili testler
 - a. İlaç metabolizması,
 - b. Galaktoz eliminasyonu
 - c. Üre sentezi
3. Karaciğerde yapılan serum proteinleri
 - a. Albumin
 - b. Pıhtılaşma faktörleri (protrombin zamanı)
 - c. Lipoproteinler
 - d. Globulinler
 - e. Prealbumin

B) KARACİĞER ve SAFRA YOLLARI HASTALIKLARININ SERUM
GÖSTERGELERİ

1. Hepatosellüler hasar ile ilgili testler
 - a. Aspartat aminotransferaz (AST : SGOT)
 - b. Alanin aminotransferaz (ALT : SGPT)
 - c. Diğer enzimler
2. Kolestaz ile ilgili testler
 - a. Alkalen fosfataz (AF)
 - b. Diğerleri (5'nükleotidaz, lösin aminopeptidaz, gamma-glutamil transpeptidaz).

C) KARACİĞER HASTALIĞI İÇİN SPESİFİK TESTLER

1. Viral hepatitin serum göstergeleri
 - a. A tipi AVH (IgM ve IgG grubu AntiHAV)
 - b. B tipi AVH (HbSAg, HbeAg, AntiHbe, AntiHbc ve anti HbcIgM)
 - c. Delta Hepatiti (IgM ve IgG delta antikoru)
 - d. D diğer virüslere bağlı hepatit (Epstein-Barr virüsü, Herpes virüsü ve sitomegalovirüs antikorları)
2. Otoantikorlar
 - a. Antimitokondrial antikor (AMA)
 - b. Antinükleer antikor (ANA)
3. D diğerleri
 - a. Alfafetoprotein
 - b. Seruloplazmin
 - c. Serum demir saturasyonu ve ferritin
 - d. Alfa-1 antitripsin.

Sınıflandırmadan da anlaşılacağı gibi karaciğer fonksiyon testleri deyince karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal testlerini anlamak doğru olacaktır.

Bugün pratikte rutin olarak en sık kullanılan testleri gözden geçirecek olursak :

1- Transaminazlar :

Hepatosellüler hasarı gösterirler. SGOT (AST: Aspartat aminotransferaz) ve SGPT (ALT: alanin aminotransferaz) en önemlileridir. Görevleri sırasıyla aspartat ve alanin alfa-amino gruplarının, ketoglutarik asitin alfa-ketoasitlerine transferini katalize etmektir. SGOT karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi bir çok dokuda bulunurken SGPT

başlıca karaciğerde bulunur ve daha spesifiktir. Çocuklarda SGOT daha değerli bilgi vermektedir. Transaminazların tarama testi olarak değeri sınırlıdır. Çünkü obezite, alkol alınması, kalp yetersizliği ve bir çok ilâç olmak üzere değişik faktörlerden etkilenir (34). Bununla beraber klinikte hepatobiliyer hastalık düşünüldüğünde ilk başvurulacak testler olarak önemlidir.

2) Kolestatik Enzimler :

En önemlisi alkalen fosfatazdır. Alkalen pH da bir çok fosfat esterlerinin hidrolizini katalize ederler. İnsan vücudunda karaciğer, kemik, ince barsaklar, plasenta, böbrek ve lökositlerde ayrıca serum, lenf, idrar, barsak sıvısı, feçes ve süt gibi sıvılarda bulunur (7).

Kolestaz ve karaciğer tümörleri en belirgin serum alkalen fosfataz yüksekliğine yol açan nedenlerdir. Klinik olarak alkalen fosfataz kolestazın gösterilmesinde ve ikterin ayırıcı tanısında çok önemli ve yararlı bir testtir. Alkalen fosfataz artışı ekstrahepatik kolestazda sıklıkla normalin 3 katından fazla iken, intrahepatik kolestazda genellikle normalin 3 katından, sıklıkla da 2 katından azdır (33,47).

Gamma glutamil transpeptidaz gerek kolestaz, gerekse de hepatosellüler hastalıklarda serum değeri artan bir enzimdir. Görevi glutation gibi peptidlerden gamma glutamil gruplarının diğer aminoasitlere transferini katalize etmektir. Histoşimik çalışmalar GGT enziminin bütün hepatobiliyer ağaçta hatta pankreatik asini ve kanallarda da bulunduğunu göstermiştir. Hepatobiliyer hastalıklar dışında alkol alınması, pankreas hastalıkları, myokard infarktüsü, ilâçlar (barbiturat, fenitoin gibi), böbrek yetersizliği, akciğer hastalıkları, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarında serum düzeyi artabilir.

3) Bilirubin :

Bilirubinün % 80-85'i retiküloendotelyal sistemde ömrünü tamamlamış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinin yıkımı sonucu, % 10-15 ise hem içeren enzimlerin yıkılması ve ineffektif eritropoez sonucu oluşur. Bilirubin metabolizması şöyledir : RES'de oluşan bilirubin plazmaya geçerek albumin ile bağlanır. Kandaki bilirubin sinuzoidlere ulaştıktan sonra sitozolik proteinlerin yardımı ile aktif transport ile hepatositlere geçer. Hepatosite giren bilirubin düz endoplazmik retikulumda glukuronil transferaz enziminin etkisi ile glukuronik asitle birleşir ve konjuge bilirubin haline gelir. Oluşan monoglukuronid bilirubinün büyük kısmı hepatosit membranında diglukuronid haline dönüştürülür ve ekskresyon kolaylaştırılır (10,34). Safra kanaliküllerine ekscrete edilen bilirubinün barsaktaki metabolizması başlar ve barsakta bakterilerin etkisi ile ürobilinojen oluşur. Bunun % 10'u tekrar emilerek enterohepatik dolaşım ile karaciğere gelir. Az bir kısmı idrar ile atılır. Normalde insan vücudunda yapılan bilirubin miktarı 250-300 mg/gündür (10,33).

Serum bilirubin tayini ilk defa Vanden Bergh ve Müller (7) tarafından yapılmıştır. Direkt bilirubin ve indirekt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır.

İndirekt bilirubin albumine bağlı olup, suda erimez ve idrarla atılmaz. Direkt bilirubin ise suda erir ve idrarla atılır (40). Normal insanların % 99'unda serum bilirubini 1 mg/dl'nin altındadır ve bunun tamamı indirekt bilirubindir.

Serum bilirubinleri, idrarda ürobilinojen ve bilirubin tayini klinikte karaciğer ve safra yolları hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan testlerdir.

4) Karaciğerde Yapılan Proteinler :

İmmunglobulinler ve hormon yapısındaki proteinler dışındaki plâzma proteinlerinin hemen hemen tamamı karaciğerde yapılır (39). Bir bölümü karaciğerde katabolize edilir.

Karaciğer hastalıklarında plazma proteinleri ile ilgili kompleks değişiklikler meydana gelir.

Karaciğerde protein yapımını etkileyen 4 unsur şunlardır : 1) Beslenme durumu, 2) Hormonlar, 3) Ozmotik basınç, 4) Karaciğerin durumu (17,32,41). Deney hayvanlarında diyetteki proteinin azaltılmasının albumin yapımında hızlı bir düşmeye yol açtığı ve yeniden proteinden zengin gıda verildiğinde bunun düzeldiği gözlenmiştir (45). Hormonlar albumin yapımı ve yıkımı üzerinde önemli etkilere sahiptir. İnsulin ve büyüme hormonu protein sentezini arttıırırlar (22,55). Tiroid hormonları ve kortikosteroidler albumin sentezini ve katabolizmasını etkiledikleri için plazma konsantrasyonu üzerine etkileri değişiktir (45). Androjenler protein sentezini etkilemez, östrojen protein sentezini azaltırırlar (41). Karaciğer hastalıklarında albumin sentezi azalır (31,35).

Albumin :

Karaciğerde yapılan, molekül ağırlığı 66000, yarıömrü ise yaklaşık 20 gün olan bir proteindir (52,87,94). Normal serum konsantrasyonu 3,5-5 Gm/dl'dir. Total serum proteininin % 60'ını teşkil eder.

Albumin'in görevleri : 1) Kanda taşıyıcılık görevi, 2) Kanın ozmotik basıncının sürdürülmesi, 3) Endojen aminoasit kaynağı olmak (17,39).

Serum albumin konsantrasyonu statik bir değerdir, albumin turnoverini göstermez. Albuminin sentezi yanında sekresyonu, vücut sıvılarındaki dağılımı ve katabolizması serum albumin değerini belirleyen unsurlardır (18,32,45).

Serum albumini tayini karaciğerin sentez faaliyetini gösteren değerli bir karaciğer fonksiyon testidir. Kronik karaciğer hastalıklarında ise yarılanma süresinin uzun olması nedeniyle erken dönemde bilgi veren bir test değildir (22,31). Asidi olmayan karaciğer sirozu vakalarında, serum albumini ile prognoz arasında bir ilişki kurulabildiği, asitli vakalarda ise olayın daha karışık olduğu bildirilmiştir (17,35). Normalde direkt olarak plazmaya verilen yeni yapılmış olan albuminin asitli vakalarda duktus torasikus aracılığı ile veya direkt olarak asit sıvısına geçtiği ve asiti arttırdığı gözlenmiştir (18,48). Asitli vakalarda serum albumini düşük olmasına rağmen vücuttaki total albumin miktarı ve albumin sentezi normal veya artmış olabilir. Ancak bu vakalarda vücut sıvı volümünün ve buna bağlı olarak albuminin dağılımı değişmiş olup, hipoalbuminemisinin sebebi budur. Hipoalbuminemide albumin katabolizması yavaşlar ve albuminin yarılanma süresi artar (18,32,33).

Serum albumini karaciğer hastalıklarında azalır (28,35). Karaciğer hastalıklarının tanısında, özellikle hastalığın şiddetinin ve prognozunun belirlenmesinde değerli bir testtir. Klinikte rutin tarama testi olarak kullanılmaktadır (37). Nutrisyonel durumun da iyi bir göstergesidir (42).

Pıhtılaşma Faktörleri :

Pıhtılaşma faktörlerinden I,II,V,VII,IX ve X karaciğerde yapılır. II,VII,IX ve X. faktörün yapımı için K vitamini gerekir. Karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma faktörlerinin yapımı azalır, K vitamini emilimi azalır, koagülasyon inhibitörleri ve aktif pıhtılaşma faktörlerinin kandan alınmalarının

bozulması, tüketim koagülopatisi ile kalitatif ve kantitatif trombosit bozuklukları meydana gelir (6,26,36).

Klinikte karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma faktörlerinin değerlendirilmesi için en sık kullanılan test "protrombin zamanı"dır. Hepatosellüler hasarın ağır olduğu durumlarda prognostik değeri yüksek bir testtir (36). Ağır olmayan hepatosellüler hasarlarda genellikle normal sınırlardadır. Tanı ve tarama testi olarak değeri yoktur. Spesifik değildir.

Globulinler :

Serum globulinlerindeki değişiklikler, karaciğer hastalıklarının indirekt bir belirtisidir.

Kronik karaciğer hastalıklarında hipergammaglobulinemi oluşur. Fakat bu spesifik değildir. Karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmaz. Ancak bazı immunglobulin tiplerinin artması tanıda yardımcı olabilir (29,35). Kronik aktif hepatitte IgG artar. Bu artış belirgin olup akut hepatitte daha siliktir. Primer biliyer sirozda ise IgM çok artar. Diğer tiplerde artış o kadar belirgin değildir. Alkolik sirozda ise IgA artar. Ancak bu artışlar spesifik olmayıp tanıya yardımcıdır. Protein elektroforezinde hepatosellüler hastalıklarda gammaglobulinlerde poliklonal bir artış vardır. Buna poliklonal gammapati denir.

SERUM PREALBUMİNİ

Karaciğerde yapılan, yarılanma süresi oldukça kısa (2 gün) olan bir plazma proteindir (5,23,31,37,41). Molekül ağırlığı 50000-60000 arasındadır. Triptofandan zengindir. pH=6,8' de elektroforetik mobilitesi anoda doğru albuminden daha hızlıdır ve bu nedenle prealbumin adı verilmiştir. Görevi plazmada

transport ile ilgilidir. Prealbumin tetramerik yapıdadır. Her bir monomerde 127 aminoasid vardır. Plazmadaki prealbuminin % 10'u tiroksin ile birleşir ve TBPA (Thyroxine Binding Prealbumin) meydana gelir. Bazı ötiroid kişilerde hipertiroksinemiye neden olan hereditör bir prealbumin tarif edilmiştir (27).

Prealbumin retinol bağlayıcı protein ile de kompleks yaptığı için A vitamini metabolizmasında da rol oynar. A vitamininin glomerül filtrasyonu ve renal katabolizması azalır (5,14).

Prealbuminin normal serum konsantrasyonu 30 mg/dl (20-40 mg/dl) olup erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir (15,41). Çocuklardaki normal değerler ise yaşa göre değişmekte olup şöyledir : Kordon kanında 13 mg/dl; 1 yaşından yetişkin döneme kadar 10 mg/dl'dir. Yarılanma süresinin kısa olması yapımını ve metabolizmasını etkileyen durumlarda serum düzeyinin erken ve belirgin değişiklikler göstermesine imkân sağlar. Karaciğer hastalıklarında yapımının azalması serum düzeyinin düşmesine yol açar. Bu özellikle akut karaciğer hastalıklarında önemlidir. Kronik karaciğer hastalıklarında serum prealbumini ile albumin ve protrombin zamanı arasında korelasyon olduğu bilinmektedir (31).

Son yıllarda literatürde serum prealbumininin karaciğer fonksiyon testi olarak değerini araştıran çalışmalara rastlanmaktadır (4,5,12,24,25,38). Genellikle az sayıda vaka ile yapılan bu çalışmalarda serum prealbumini oldukça duyarlı bir karaciğer fonksiyon testi olarak bulunmuş ve diğer testlerle karşılaştırılmıştır. Ancak spesifikliği yeterince ortaya konamamıştır. Tanı ve tarama testi olabilmesi dışında prognostik değeri vardır (13). Beslenme bozuklukları, kolitis ülseroza, yanıklar, böbrek ve sindirim kanalı ile protein kaybı olan durumlarda serumda azaldığı bildirilmiştir (12,37).

Albumin ve transferrin gibi bir negatif akut faz reaktanıdır. İltihabi hastalıklar ve kanserlerde azalır, ancak serum düzeyindeki azalma subnormal seviyelerdedir (14,15). Serum değerinden daha az olmak üzere beyin omurilik sıvısında bulunur. Beyin omurilik sıvısına geçişi diğer proteinlerden fazladır (23).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın materyelini akut viral hepatit geçiren 50 hasta oluşturmaktadır. Hastalardan hepatitin başlangıç döneminde ve başlangıçtan 15-21 gün sonra lâboratuvar tetkikleri ile kontrol alınarak çalışma yapılmıştır.

Vakaların özellikleri aşağıda belirtilmiştir :

Vaka grubunu Ocak 1989 - Kasım 1989 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran veya Çocuk İntaniye Servisi'nde yatan 49 akut viral hepatit, 1 akut fulminan hepatit hastalıkları bulunan 50 hasta oluşturmaktadır.

50 vakanın 23'ü kız çocuk (% 46), 27'si erkek çocuktur (% 54). Ortalama yaş 7,10 (4 ay - 13 yaş)'dur. Tanı tipik klinik, biyokimyasal ve serolojik bulgular ile konuldu. 50 hasta akut viral hepatit olarak başladı, bir hasta akut fulminan hepatite dönüşerek eksitus ile sonlandı. Yapılan serolojik çalışmalar sonucu 42 hasta A tipi akut viral hepatit, 8 hasta B tipi akut viral hepatit olarak kabul edildi. Vakaların klinik ve lâboratuvar özellikleri Tablo 4A-4B'de gösterilmiştir.

50 vakanın hepsinden hastalığın başlangıç döneminde prealbumin, albumin, protrombin zamanı ve (aktivitesi) SGOT, SGPT, Alkalen fosfataz, bilirubin, HbSag çalışıldı. Kontrolde ise prealbumin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz çalışmaları yapıldı. Serum prealbumin çalışması ile diğer karaciğer testleri aynı gün içinde yapıldı. Elde edilen sonuçlar hastaların

kllinik ve lâboratuvar özelliklerini belirten ve çalışma için hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

"Serum prealbumini" tayini; hastalardan sabah aç karnına alınan ortalama 2 ml. venöz kan bekletilerek serumu ayrıldıktan sonra 1500/dk.devirde 10 dk.santrifuje edildi ve bu işlem sonucunda elde edilen serum örneği bekletilmeden çalışıldı. "Single Radial Immunodiffusion" yöntemi (15,20) ile yapılan test için, ticari olarak hazırlanmış halde bulunan ve prealbumine karşı kobaylardan elde edilmiş monospesifik antiserum içeren plâklar (M-Partigen Immunodiffusion Plates, Behring Institue) kullanıldı. Plâklar üzerindeki yuvalara (her bir plakta 12 yuva vardır). 5 mikrolitre serum örnekleri konulduktan 48 saat sonra örneklerin diffuzyon çapı ölçüldü. Elde edilen değere göre, standart örneklerden hazırlanmış olan semilogaritmik kâğıt üzerinde, buna uyan "serum prealbumini" değeri mg/dl cinsinden belirlendi.

Serum proteinleri, serum bilirubinleri, SGOT ve SGPT Gem Star cihazında Eni kitleri kullanılarak tayin edildi.

Alkalen fosfataz Roche kitleri ile tayin edildi.

Protrombin zamanı KC 1 A sistemi Amelung coagulometer ile tayin edildi ve standart cetveldен protrombin aktivitesi hesaplandı.

HbSAg tayini Human firmasının Latex slide testleri ile yapıldı.

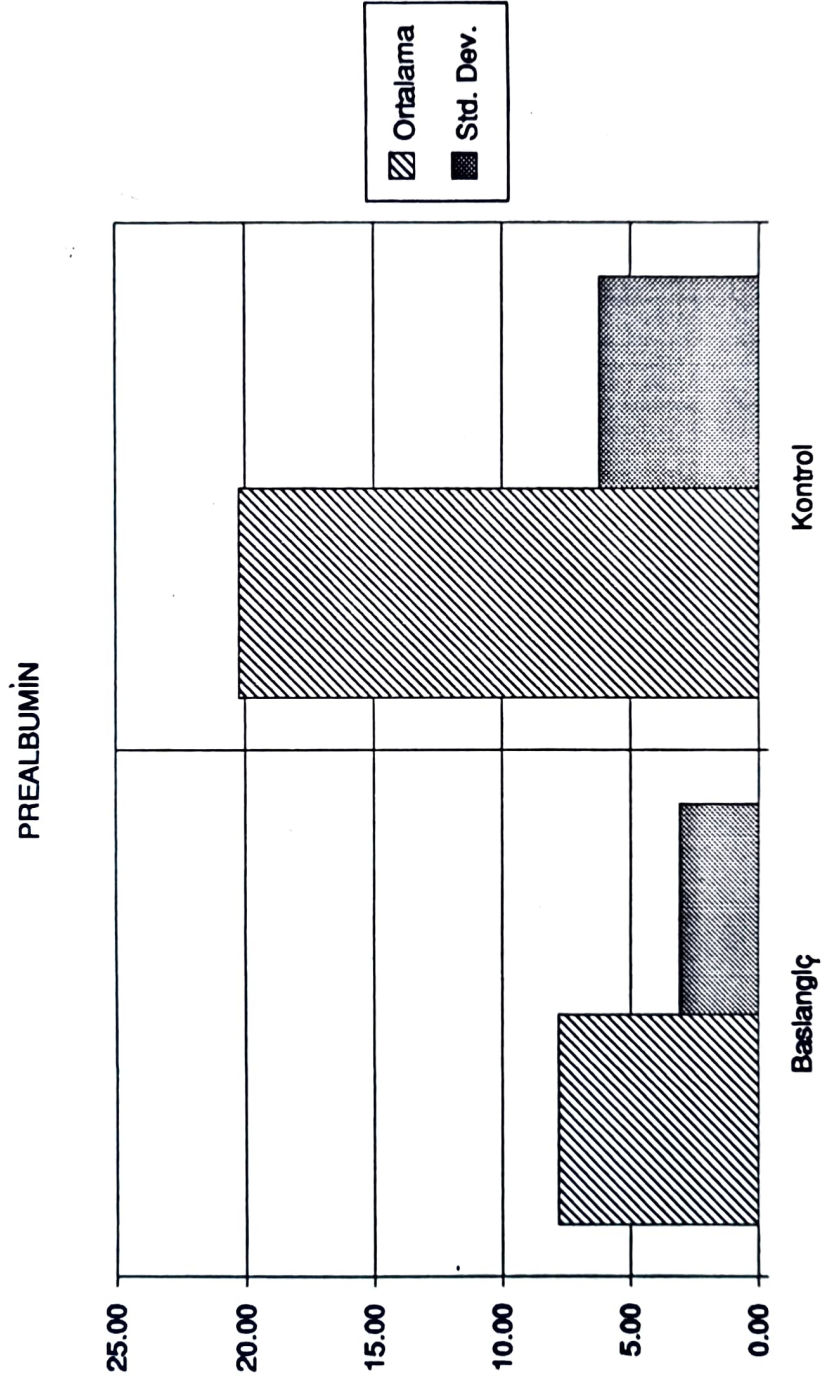
İstatistiksel değerlendirme; aritmetik ortalama, standart sapma, korelasyon katsayısı ve anlamlılık testi formülleri kullanılarak yapıldı.

Vaka No	İsim	Yaş	Cin-siyet	(cm.) hpm.	(cm.) spm	ng/dl Prealbumin	gm/dl Albumin	Pr. Zam.	Pr. Akt. %	IU/L SGOT
1	A.D.	12	K	4	0	10	4.1	13.5	78	1990
2	B.E.	11	E	3	1	7.4	4	15.5	56	3220
3	S.O.	3	E	3	0	6.8	4	12.8	84	1050
4	S.S.	3.5	K	5	0	8.7	3.7	19.5	35	170
5	Y.S.	9	E	3	0	8	4	12.5	89.3	380
6	T.T.	12	E	3	1	11.7	5.2	12.1	100	230
7	B.C.	6	E	2	0	7.4	3.5	12.6	89	1440
8	S.O.	3	K	3	0	3.9	3.9	18	41	1180
9	E.I.	10	E	2	0	5	3.9	16.5	47.3	1630
10	F.E.	7	E	3	1	9.3	4	12.5	89.3	1090
11	A.A.	5	K	4	1	6.2	3.5	12.5	89.3	250
12	D.C.	5	K	3	1	5	3.4	12.9	96	510
13	N.C.	9	K	3	1	6.8	3.9	14.9	52.1	1340
14	H.Y.	10	K	5	2	7.4	4.3	12.5	89.3	390
15	E.O.	6	E	0	0	3.9	4.3	16.5	47.3	329
16	S.O.	13	K	2	0	8.7	4.2	15	62	1630
17	Y.C.	8	K	3	1	12.8	4.7	15	62	380
18	S.K.	4	K	2	0	8.7	4.1	14.3	67.6	111
19	S.K.	3	E	3	1	10	4.2	14.1	67.6	100
20	B.I.	8	E	2	0	6.7	4.8	14.5	62	250
21	A.O.	9	E	3	1	7.4	4.1	18.2	41	3760
22	M.D.	7	E	2	0	3.3	4.2	14.5	62	1320
23	C.T	13	K	4	1	12.8	5	13.7	78	270
24	S.Y.	7	K	3	0	6.2	4.8	13.3	80.7	2300
25	D.S.	10	E	2	0	12.8	5.2	19.5	35	170
26	M.S.	3	K	3	1	17.5	4.8	13	80.7	132
27	V.K.	2	K	2	1	4.4	3.5	Sonsuz	Sonsuz	720
28	R.O.	10	E	4	0	8.7	3.9	13	80.7	440
29	B.B.	6	E	0	0	5.6	4.1	13.8	78	1170
30	T.S.	9	K	1	0	3.3	3.6	13.5	78	4410
31	D.S.	6	E	0	0	10	4.3	17.9	43	870
32	I.T.	6	E	0	0	6.2	4.3	14.5	62	2290
33	I.K.	7	E	2	1	12.8	4	12.2	100	147
34	A.T.	9	E	3	0	7.4	3.8	13.5	78	400
35	D.K.	0.33	E	4	0	7.4	4.2	16.4	48	590
36	E.K.	10	K	0	0	3.3	3.5	32	17.3	1640
37	H.G.	6	E	2	0	6.8	3.5	12.6	89.3	260
38	L.A.	5	K	0	0	15.9	4.1	15.9	70	820
39	S.A.	9	E	2	0	6.8	3.8	15	58.2	1310
40	A.E.	6	E	2	0	10	4.2	13.3	80.7	740
41	N.S.	8	K	1	0	5.6	3.8	14	67.6	980
42	Y.D.	3.5	E	3	1	5.6	3.7	14.2	64.4	350
43	A.Z.	11	K	0	0	6.8	4.4	14.3	65	290
44	O.B.	9	E	0	0	8.7	4	14.5	62	1590
45	G.Y.	9	K	2	0	4.4	3.4	20	34.3	1580
46	S.Y.	4	E	0	0	7.4	4.6	11	100	215
47	S.D.	9	K	1	0	7.4	3.5	14.5	69	1370
48	P.K.	0.83	K	5	0	8	3.4	19	37.3	76
49	B.T	8	E	2	0	6.8	4.4	17.9	43	1670
50	S.S.	5	K	1	0	6.2	4.3	17	45.5	790

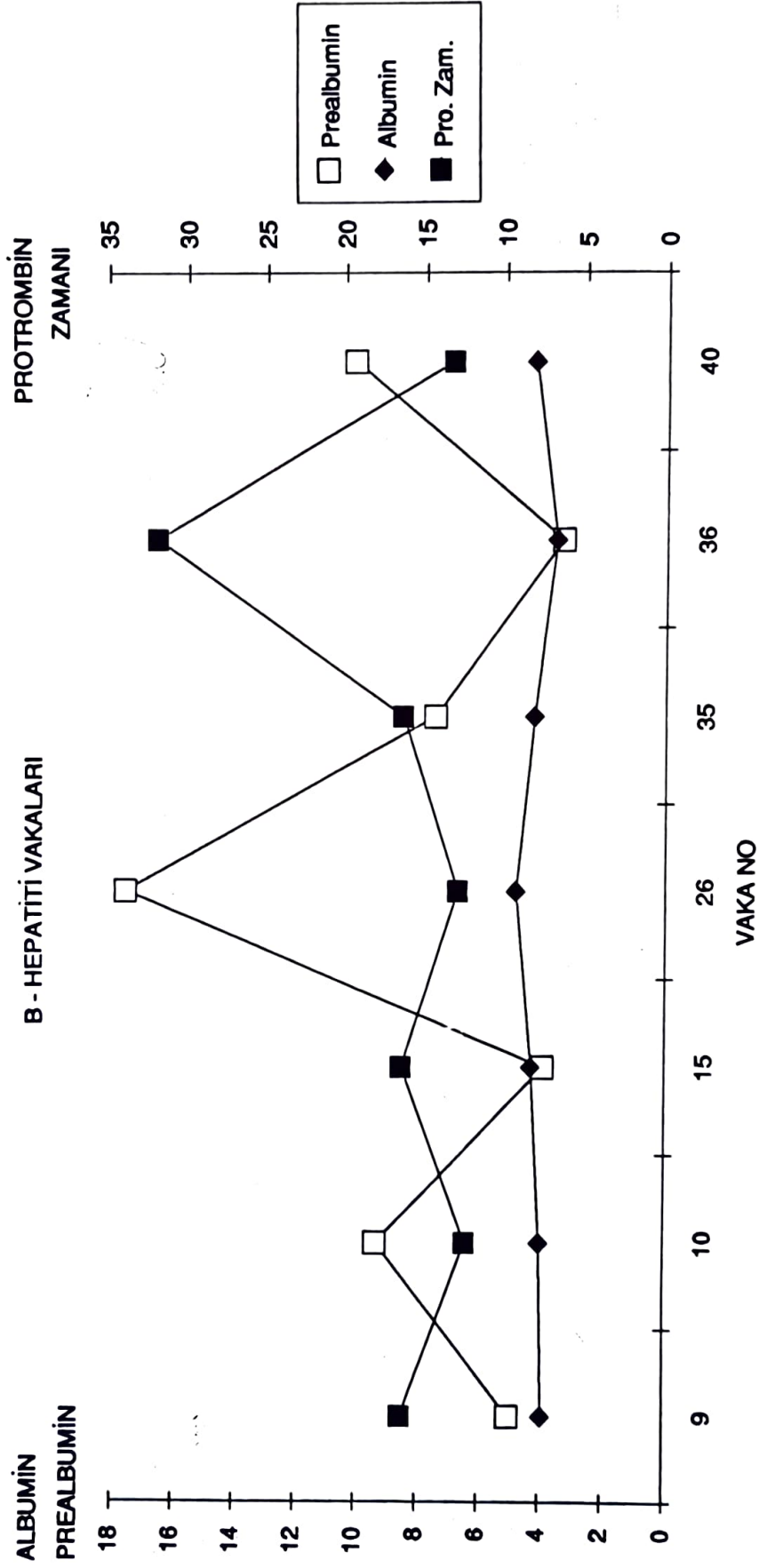
TABLO 4 A

Vaka No	Isim	IU/L	U/I	mg/dl	Hepatit	KONTROL			
		SGPT	A.F.	Bil.	Virusu	Prealbumin	SGOT	SGPT	A.F.
1	A.D.	2770	108	5.2	A	16.7	51	68	100
2	B.E.	3790	110	7.4	A	21.7	80	120	80
3	S.O.	1410	160	7.3	A	12.8	33	29	82
4	S.S.	500	136	6	A	12.8	47	36	68
5	Y.S.	750	100	2.4	A	23.5	47	42	56
6	T.T.	560	110	1.8	A	30.2	53	74	68
7	B.C.	1810	176	5.8	A	20.8	38	31	88
8	S.O.	1270	94	12.4	A	12.1	100	70	80
9	E.I.	1610	112	34	B	9.3	180	120	88
10	F.E.	1440	126	5.8	B	12.1	86	97	96
11	A.A.	280	78	2.4	A	17.5	43	48	84
12	D.C.	730	170	7.2	A	15.9	34	22	104
13	N.C.	1260	126	2.9	A	21.6	49	51	64
14	H.Y.	1130	156	8	A	12.1	46	32	90
15	E.O.	139	88	10.1	B	20.8	54	72	88
16	S.O.	1460	128	10.6	A	36.4	30	30	44
17	Y.C.	580	152	3.5	A	26.3	33	16	100
18	S.K.	278	26	5	A	20	30	30	84
19	S.K.	290	170	5.5	A	20.8	29	20	88
20	B.I.	700	120	4	A	23.5	48	30	108
21	A.O.	3680	132	4.6	A	21.7	38	25	88
22	M.D.	2260	114	10.8	A	10.7	117	133	104
23	C.T	700	170	4.4	A	20.8	44	53	84
24	S.Y.	2600	128	6.3	A	23.5	175	266	84
25	D.S.	690	134	12	A	21.7	40	50	80
26	M.S.	249	104	1.8	B	33.2	30	49	64
27	V.K.	1000	86	9.4	A	Hepatik koma eksitus			
28	R.O.	1440	190	2.1	A	19.6	51	74	80
29	B.B.	1800	142	6.3	A	27.2	68	174	72
30	T.S.	2970	116	6.2	B	27.2	33	64	80
31	D.S.	1200	118	2.2	A	24.4	33	65	90
32	I.T.	770	136	6.6	A	26.3	47	127	136
33	I.K.	419	136	1.2	A	15.9	38	42	108
34	A.T.	790	100	3.8	A	27.2	59	113	108
35	D.K.	770	142	6.4	B	25.3	45	57	108
36	E.K.	1640	146	10.9	B	10.7	104	122	108
37	H.G.	650	166	3.3	A	23.5	29	34	138
38	L.A.	1240	140	6.1	A	26.3	43	72	141
39	S.A.	1650	146	5.8	A	20.8	35	43	78
40	A.E.	710	140	5.1	B	12.8	140	200	120
41	N.S.	770	170	5.1	A	21.7	40	50	80
42	Y.D.	1060	198	8.2	A	21.7	40	34	90
43	A.Z.	640	160	7.7	A	15.6	40	55	80
44	O.B.	2250	164	6.1	A	12.7	64	72	90
45	G.Y.	2410	100	8.5	A	18.4	64	72	108
46	S.Y.	381	124	2.7	A	23.5	38	28	64
47	S.D.	2340	158	7.6	A	23.5	46	28	108
48	P.K.	20	126	7.2	A	21.7	34	20	104
49	B.T	1570	102	3.6	A	17.5	42	47	84
50	S.S.	1250	166	7.7	A	9.3	180	110	86

TABLO 4 B



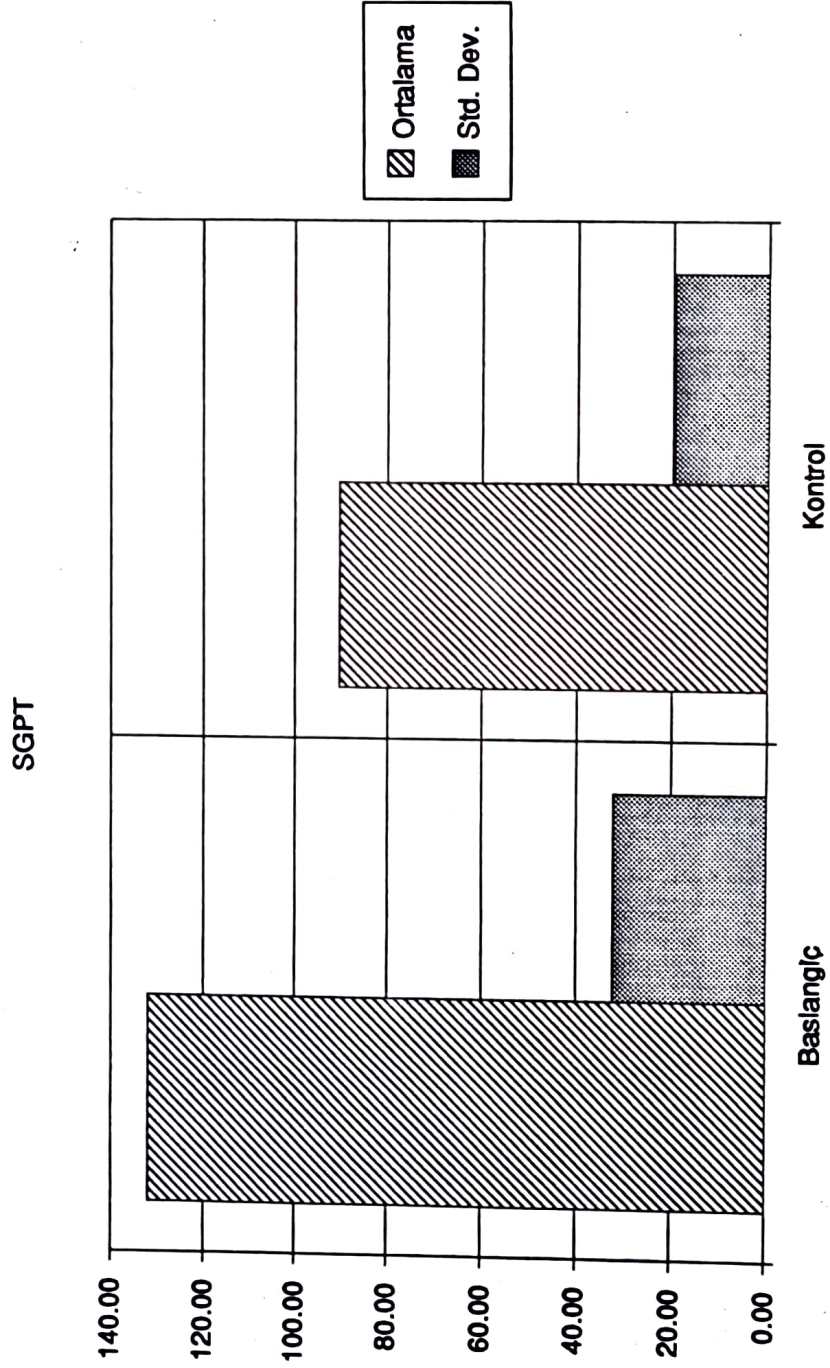
GRAFİK 1



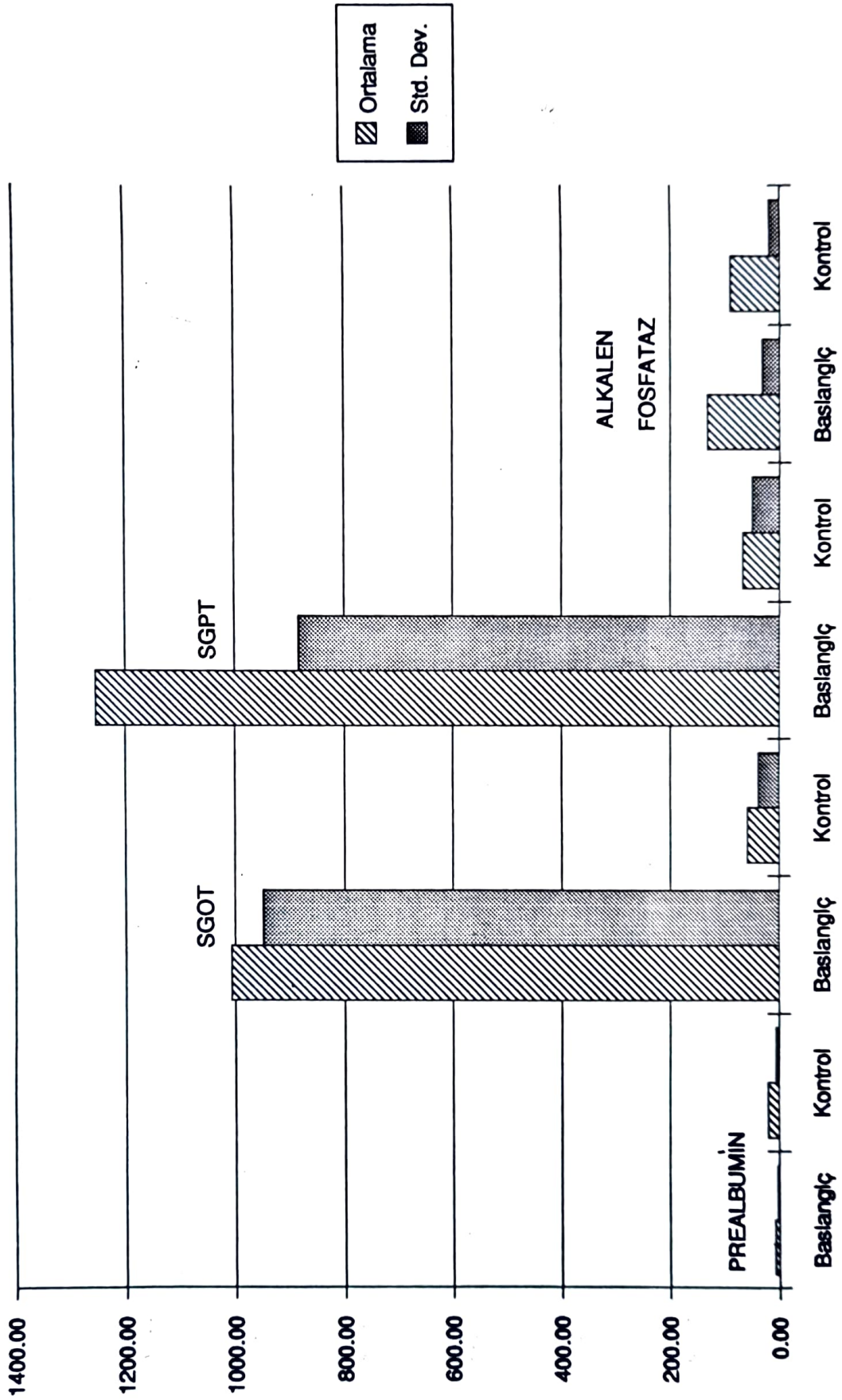
GRAFİK 2



GRAFİK 3

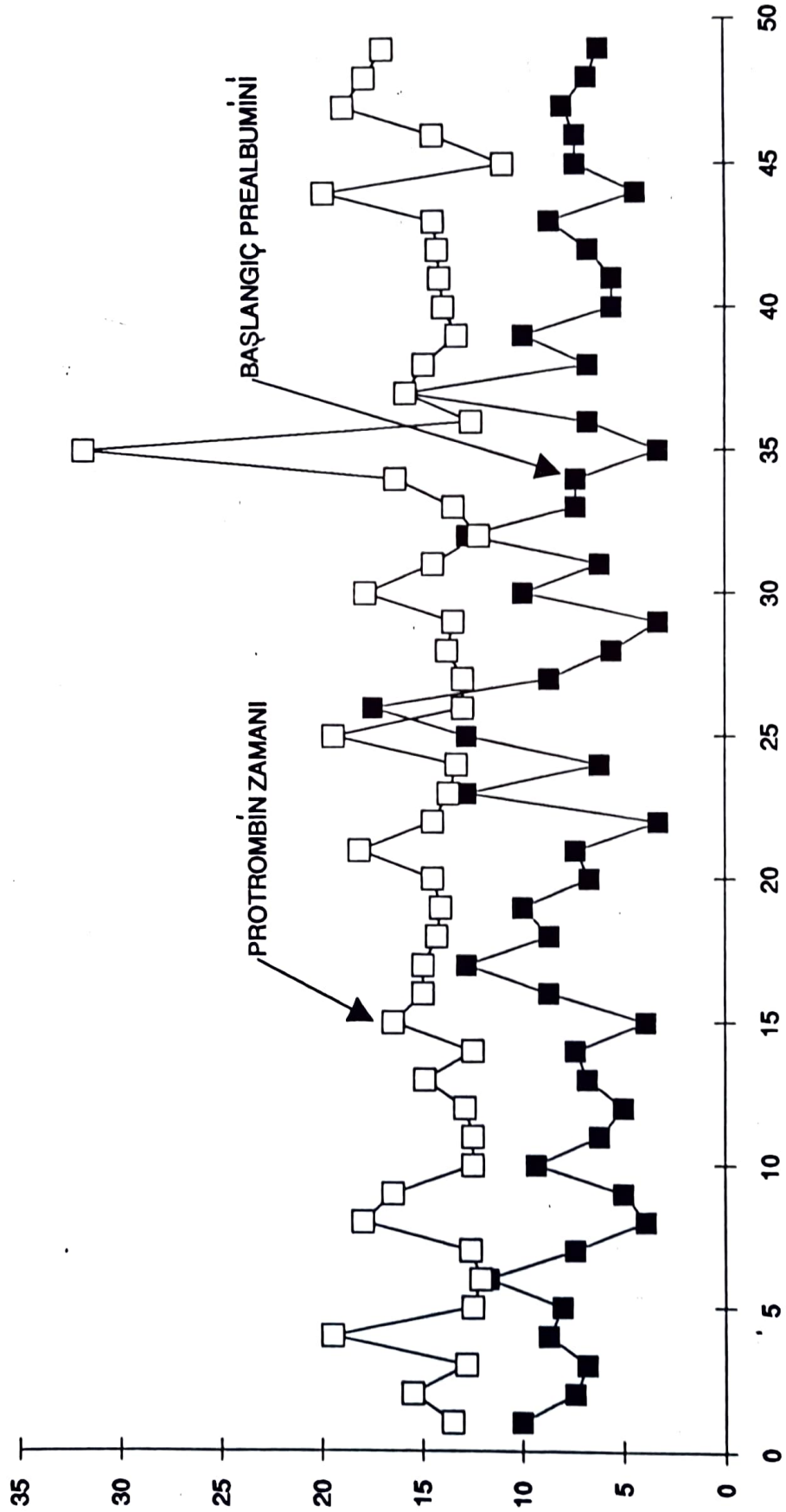


GRAFİK 4



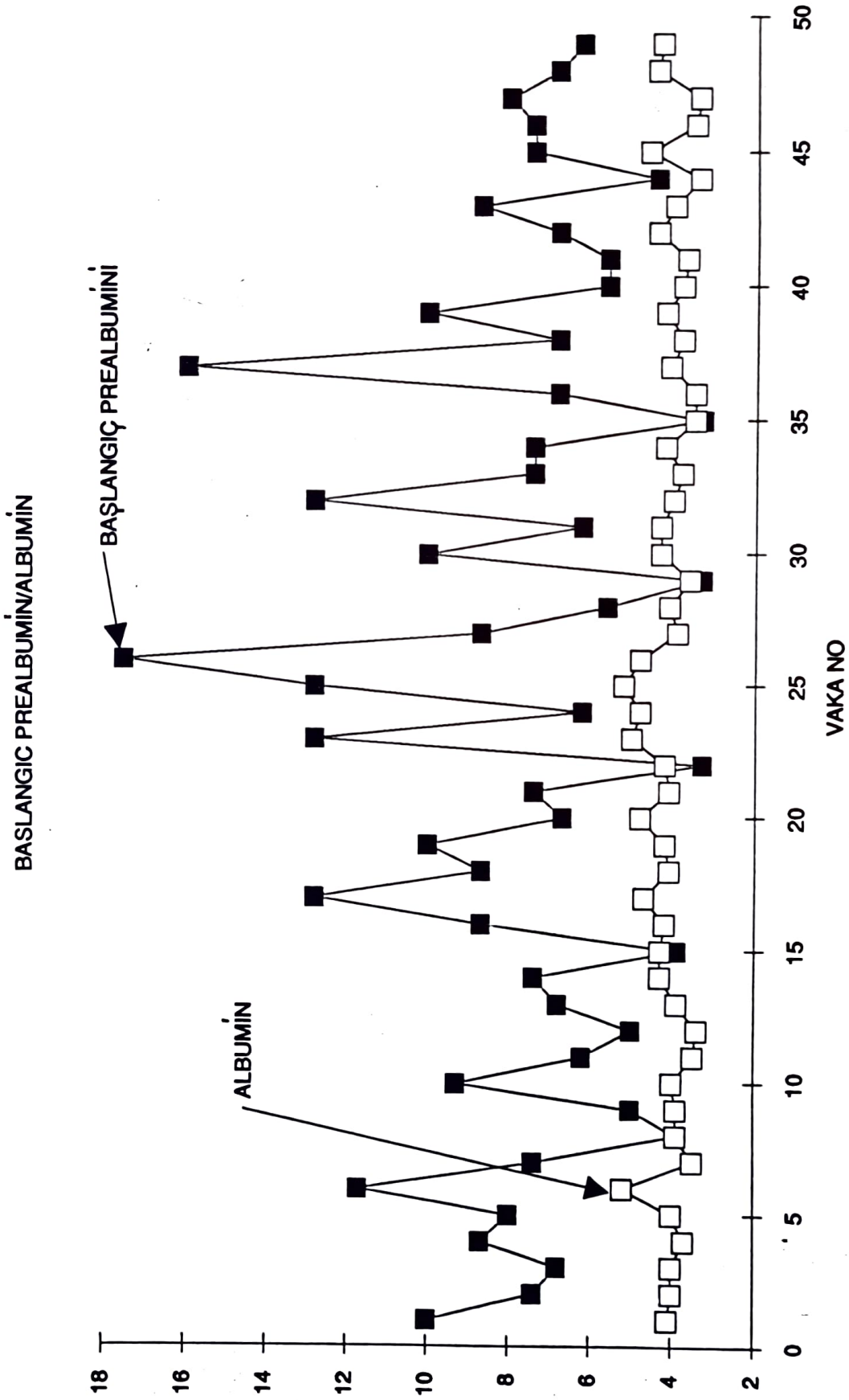
GRAFİK 5

BAŞLANGIÇ PREALBUMİN/PROTROMBİN ZAMANI



VAKA NO

GRAFİK 6



GRAFİK 7

VAKA GRUBU VE BULGULAR

Hastalardan başlangıç döneminde alınan kanlardan çalşıılan ortalama serum prealbumin değeri 6,9 $\pm$ 1,4 mg/dl. olarak bulundu (GRAFİK 1). Kontroldeki ortalama serum prealbumin değeri ise 19,9 $\pm$ 3,8 mg/dl. bulunmuştur (GRAFİK 1). Bu iki netice arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05). Başlangıç döneminde serum prealbumini, albumin, protrombin aktivitesi ile total bilirubin arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (GRAFİK 2-6-7). Prealbumin 40 vakada (% 80), albumin 3 vakada (% 6), protrombin zamanı 15 vakada (% 30) patolojik değerlerdedir. Grafik 2'de bu 3 parametrenin B hepatiti vakaları örnek alınarak değerlendirilmesi görölmektedir. Ortalama albumin değeri 4,08 $\pm$ 0,46 gm/dl protrombin zamanı 15,1 $\pm$ 3,3 sn., protrombin aktivitesi % 66,38 $\pm$ 20,3, ortalama total bilirubin ise 6,54 $\pm$ 4,83 mg/dl olarak bulunmuştur. Bir hasta hepatik koma sonucu ölmüş olup protrombin zamanı sonsuz, prealbumin 4,4 mg/dl, SGOT = 720 IU/L, SGPT 1000 IU/L olarak ölçölmüştür. Akut dönemde ortalama SGOT değeri 1006,8 $\pm$ 949 IU/L (Grafik 3), ortalama SGPT 1253,5 $\pm$ 883,8 IU/L (Grafik 4)'dir. SGOT 50 olguda (% 100), SGPT 49 olguda (% 98) patolojiktir. Kontrolde ortalama SGOT 58,5 $\pm$ 38,7 IU/L, ortalama SGPT ise 67,6 $\pm$ 49,9 IU/L olarak bulunmuştur. SGOT 31 vakada (% 63,2), SGPT 34 vakada (% 69,3) patolojik değerlerdeydi. Başlangıç ve kontrol dönemlerindeki SGOT ve SGPT değeri arasındaki fark ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur (p < 0,001).

Kontrolde 49 hastadan 47'sinde prealbumin değeri normal sınırlardaydı (% 96) (Tablo 4B).

Hastaların hepsinde total protein normal sınırlardaydı (Tablo 4 A).

TARTIŞMA

Serum bilirubini, transaminazlar, alkalen fosfatez ve albuminin tanı testleri olarak klinikte kullanılmaları hepatolojide önemli ilerlemelere imkân sağlamıştır. Halen önemi koruyan bu testler yaygın olarak kullanılırken diğer taraftan da daha duyarlı ve spesifik karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılması çalışmaları sürdürülmektedir. Karaciğer fonksiyon biopsisi ve modern görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen biokimyasal testlerin tanı, tedavi ve prognoz değerlendirilmesindeki önemi devam etmektedir (21,35). Klinik bilgi ve biokimyasal testler ile karaciğer hastalıklarında doğru tanı oranı % 95'in üzerindedir.

Son zamanlarda gammaglutamil transpeptidaz (GGT) ve "serum prealbumini" üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Başlangıçta çok önem verilen GGT'nin spesifikliğinin az olması ve alkolik karaciğer hastalıklarında bile normal bulunabilmesi klinik değerini azaltmış ve kolestatik bir enzim olarak kullanılmasına sebep olmuştur (16,30,46). "Serum prealbumini" nin karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmaya başlaması ilk defa 1981 yılındadır. İlk kez Hutchinson ve arkadaşları (12), 1981 yılında serum prealbumini karaciğer fonksiyon testi olarak değerli olduğunu göstermişlerdir. 1983 yılında Milani ve ark. (24) 82 karaciğer hastalığı vakası üzerinde yaptıkları çalışmalarda prealbuminin hassas bir karaciğer fonksiyon testi olduğunu göstermiştir. Camilo ve ark. (4) ise prealbuminin klâsik karaciğer fonksiyon testlerine üstünlüğünü göstermiştir.

1980'den önceki yıllarda prealbumin yarı kantitatif metodlarla çalışılmakta idi ve güvenilir sonuçlar elde edilememekteydi. Bugün "radial immunodiffuzyon" yöntemi; duyarlılığının yüksek olması ve hata sınırının az olması nedeniyle (% 1-2) kullanılmakta ve tercih edilmektedir. Yukardaki çalışmalar ve bizim çalışmamız bu yöntemle yapılmıştır.

Çalışmamızda 50 akut hepatitli hasta grubunda başlangıç döneminde ortalama serum prealbumin değeri $6,9 \pm 1,4$ mg/dl, kontroldaki ortalama serum prealbumin değeri ise $19,9 \pm 3,8$ mg/dl olarak bulundu. Bu iki netice arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur. $p < 0,005$ serum prealbumin düzeyi başlangıç döneminde alınan kanlarda 40 vakada patolojik, 10 vakada ise normal sınırlarda bulunmuştur. Prealbuminin normal değerde olduğu vakalar incelendiğinde bu hastalardaki transaminaz ve bilirubin değerlerinin de çok yüksek düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu da hastaların sarılığı geç farke edilip kliniğimize geç başvurmaları ile izah edilmektedir.

Başlangıç dönemindeki serum prealbumini ile protrombin aktivitesi, albumin ile total bilirubin arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (Grafik 2-6-7). Duyarlılık açısından serum prealbumini (% 80); protrombin aktivitesi (% 30) ve albumine (% 6) karşı belirgin bir üstünlük göstermektedir. Milani ve ark. (24) 21, Skrede ve arkadaşları 17 viral hepatit vakasında serum prealbumininin düşük değerlerde olduğunu ve duyarlılığının oldukça yüksek (% 88) olduğunu göstermişlerdir. Bu literatür bilgisi bizim verilerimize uygunluk göstermektedir.

Bir hastamız hepatik koma sonucu ölmüştür. Bu hastada kontrol prealbumini ve transaminazlar çalışılamamıştır. Başlangıç döneminde bakılan prealbumin değeri düşük bulunmuş olup, protrombin aktivitesi, transaminaz değerleri ile paralellik göstermekteydi.

Başlangıç döneminde ortalama SGOT değeri $1006,8 \pm 949$ IU/L, SGPT değeri $1253,5 \pm 88,3,8$ IU/L'dir. SGOT 50 olguda (% 100), SGPT 49 olguda (% 98) patolojiktir. Kontrolde ortalama SGOT değeri $58,5 \pm 38,7$ IU/L, ortalama SGPT ise $67,6 \pm 49,9$ IU/L'dir. SGOT 31 vakada (% 63,2), SGPT 34 vakada (% 69,3) patolojik değerlerdeydi. Başlangıç ve kontrol dönemleri arasındaki fark ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Prealbumin değerleri ise kontrolde 49 hastadan 47'sinde (% 96) normal sınırlardaydı. Bu da prealbuminin karaciğer fonksiyonları tam düzelmeden normale döndüğünü göstermektedir.

50 vakada başlangıç ve kontrol olarak 2 dönemde serum prealbumini çalışması yaparak elde ettiğimiz sonuçlara göre "serum prealbumini"nin oldukça duyarlı bir karaciğer fonksiyon testi olduğunu ve hepatit taramalarında kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak transaminazlar normale dönmeden serum prealbumininin normal değerlere gelmesi hasta takibi açısından serum prealbumininin kriter olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Transaminazlar kötü prognozu da gösterir ancak prealbumin göstermez.

ÖZET VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı serum prealbuminin karaciğer fonksiyon testi olarak değerini belirlemektir.

Bu amaçla Ocak 1989 - Kasım 1989 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran veya Çocuk Kliniği İntaniye Servisi'nde yatan 49 akut viral hepatit, 1 akut fulminan hepatitli 50 hasta üzerinde çalışma yapıldı.

Vakaların hepsinden hastalığın başlangıç döneminde prealbumin, albumin, protrombin zamanı ve aktivitesi, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, bilirubinler, HbSAg çalışıldı. Kontrolde ise ölen bir hasta hariç olmak üzere diğer hastaların hepsinden prealbumin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz çalışmaları yapıldı. Serum prealbumini ticari olarak hazırlanmış ve prealbumine karşı kobaylardan elde edilmiş monospesifik antiserum ihtiva eden plâklar kullanılarak "radial immunodifüzyon" yöntemi ile; diğer testler ise bilinen standart yöntemlerle yapıldı.

Başlangıç ve kontrol döneminde alınan prealbumin, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz değerleri karşılaştırılarak, başlangıç döneminde bakılan protrombin zamanı, albumin ve total bilirubin değerleri ise incelenerek aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1) Hastalığın başlangıç dönemindeki ortalama serum prealbumin değeri $6,9 \pm 1,4$ mg/dl, kontrol dönemindeki ortalama serum prealbumin değeri ise $19,9 \pm 3,8$ mg/dl olarak bulunmuş olup bu iki netice arasındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).

2) Prealbumin değerleri ölümle sonlanan vakada ve transaminazların çok yüksek olduğu vakalarda çok düşük değerlerde olup duyarlılığı yüksektir. Duyarlılık açısından serum prealbumini; protrombin aktivitesi ve albumine karşı belirgin üstünlük göstermektedir. Bu da literatür bilgilerine uygundur.

3) Serum prealbumin değerleri transaminazlar normale dönmeden normal değerlerine gelmekte olup hastalığın takibinde kullanılamamaktadır.

4) Çalışmamızda başlangıç ve kontrol dönemlerinde çalışılan transaminaz değerleri arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu da literatür bilgilerine paralellik göstermektedir.

5) Serum prealbumininin diğer karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisi araştırıldı ve albumin ve protrombin aktivitesi ile anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (GRAFİK 5 ve GRAFİK 6).

6) 1981 yılından itibaren literatürde rastlanılan serum prealbumini ile olan çalışmaların sonuçları çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

7) Serum prealbumini tayini kolay yapılabilen ve rutin klinik kullanıma uygun bir işlemdir. Pahalı değildir. İşgücü ve zaman kaybı yoktur.

Çalışmamızın verileri serum prealbumininin duyarlı ve spesifik bir karaciğer fonksiyon testi olduğunu, erken dönemde teşhisi sağladığını, hastalığın şiddetini gösterdiğini ve klinikte rutin olarak kullanılan karaciğer fonksiyon testleri arasına katılabileceği sonucuna varmamızı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. BERK, P.D. : Hepatocellular uptake of albumin - bound organic anions. Falk F. Hepatology-Rapide Literature R, 14:V, 1984.
2. BLANCHEART, N., SCHMIDT, R.: Physiology and pathophysiology of bilirubin metabolism. "Hepatology : A Textbook of Liver Disease" Ed : D Zakim, TD Boyer; WB Saunders Co, Philadelphia. 246, 1982.
3. BREEN, K.J., BURRY, R:W., CALDER, I.V., et al.: A(C¹⁴) phenacetin breath test to measure hepatic function in man. Hepatology, 4 : 47, 1984.
4. CAMILO, M.E., MATOS, L., CORREIA, J.P. : Serum prealbumin : A better liver function test, Falk F Hepatology Rapide Literature R, 8 : 3141, 1983.
5. CEDERBLAD, G. : Transport Proteins. "Plasma Proteins" Ed : B. Blomback, LA Hanson; John Wiley and Sons, New York III, 1979.
6. CHISHOLM, M. : Haematological disorders in liver disease. "Liver and Biliary Disease" Ed : R Wright KGMM Alberti S Karran, GH Millward - Sadler; WB Saunders Co London. 159, 1979.
7. FISHMAN, W.H. : Perspectives on alkaline Phosphatase Isoenzymes. Am J Med, 56 : 617, 1974.
8. FRANKEN, F.H. : History of hepatology. "Progress in Liver Disease" Ed : H. Popper, P Schaeffner; Grune and Stratton, New York. VI; 1, 1981.

9. GILL, R.A., ONSTAD, G.R., GOODMAN, M.W., ZIEWE, I. : Relative value of aminopyrine breath test, serum bile acids and serum prealbumin in detection and assesment of liver disease, Falk F. Hepatology Rapide Literature R, 10 : 3781, 1983.
10. GREENBERGER, N.J. : Gastrointestinal Disorders. Year Book Med Pub Inc, Chicago. 280, 1982.
11. HOOTEGAM, P.V., FEVERY, J., BLANCKEART, N. : Serum bilirubins in hepatobiliary disease. Comparison with other liver function tests and changes in the postobstructive period. Hepatology, 5 : 112, 1985.
12. HUTCHINSON, D.R., HALLIWEL, R.P., SMITH, M.G., PARKE, D.V. : Serum prealbumin as an index of liver function in human hepatobiliary disease. Clin Chim Acta, 114 : 69, 1981.
13. HUTCHINSON, D.R., SMITH, M.G., PARKE, D.V. : Prealbumin as an index liver function after acute paracetamol poisoning. Lancet, 19 : 121, 1980.
14. INGENBLEEK, Y. : Significans of visceral proteins. "Clinical Nutrition'81" Ed : RIC Westdrop, PB Soeters; Churchill Livingstone London, 233, 1982.
15. JOHANSSON, B.G. : Plasma Proteins as diagnostik aids. "Plasma Proteins" Ed : B Blomback, LA Hanson; John Wiley and Sons Ltd, New York, 340, 1979.
16. KAPLOWITZ, N., EBERLE, D., YAKABA, T. : Biochemical tests for liver disease. "Hepatology : A Textbook of Liver Disease" Ed : D Zakim, TD Boyer; WB Saunders Co, Philadelphia 583, 1982.
17. KAWAI, T. : Diagnostic significans of low serum albumin values. Labmedica, 11 : 19, 1985.

18. KIRSCH, R.E. : Protein synthesis. "Progress in Liver Disease" Ed : H Popper, F Schaeffner; Grune and Stratton, New York VI, 78, 1981.
19. LESTER, R. : Not two, but three bilirubins. N Eng J Med, 309 : 183, 1983.
20. MANCINI, G., CARBONARA, A., HEREMANS, F.J. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry, 2 : 235, 1965.
21. McINTYRE, N. : The liver. "Biochemistry in Clinical Practice" Ed : DL Williams, V Marks; William Heinemann Med Books Ltd, London. 139, 1983.
22. McINTYRE, N. : Lipoprotein disorders in liver disease. Fall Meeting of the Italian Association for the Study of Liver on Liver and Lipid Metabolism, Modena, Italia. 17-18/11/1983.
23. McPHERSON, A. : Specific proteins. "Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods" Ed : JB Henry; WB Saunders Co, Philadelphia, 204, 1984.
24. MILANI, L., RONDANA, M., DALFOLLO, M., et al. : Prealbumin as an index of hepatic function. Falk F Hepatology Rapide Literature R, 8 : 3166, 1983.
25. MILANI, L., RONDANA, M., DALFOLLO, M., GATTA, A. : Apolipoprotein plasma levels as an index of hepatic function. Fall Meeting of the Italian Association for the Study of Liver on Liver and Lipid Metabolism. Modena, Italy. 17;18/11/1983.
26. MILLER, J.L. : Blood coagulation and fibrinolysis. "Diagnosis and management by laboratory methods" Ed : JB Henry; WB Saunders Co, Philadelphia. 781, 1984.

27. MOSES, A.C., LAWLOR, L., HALLOW, J., JACKSON, I.M.D.: Familial euthyroid hyperthyroxinemia resulting from increased thyroxine binding prealbumin. N Eng J Med, 306 : 966, 1982.
28. ÖKTEN, A., ULAGAY, İ., YALÇIN, S. : Karaciğer hastalıkları ile serum proteinleri arasındaki ilişkiler. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 33 : 545, 1970.
29. ÖKTEN, A., YALÇIN, S., ULAGAY, İ., SARAÇBAŞI, Z. : Karaciğer hastalıkları ile immunglobulinler arasındaki ilişki. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 33 : 545, 1970.
30. PENN, R., WORTHINGTON, D.J. : Is Serum gamma-glutamyl transpeptidase a misleading test? Br Med J, 286 : 531, 1983.
31. PRICE, C.P., ALBERTI, K.G.M.M. : Biochemical assesment of liver disease. "Liver and Biliary disease" Ed : R Wright KGMM Alberti, S Karran, GH Millward. Sadler; WB Saunders Co, Philadelphia 381, 1979.
32. ROTHSCHILD, M.A., ORATZ, M., SCHREIBER, S.S. : Albumin synthesis N Eng J Med. 286 : 748, 1972.
33. SHEARMAN, D.J.C.FINLAYSON, N.D.C. : Clinical chemistry of liver disease. "Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver". Churchill Livingstone, London 446, 1982.
34. SHERLOCK, S. : Serum enzyme tests. "Diseases of the liver and biliary system" Blackwell Scin Pub, London. 26, 1985.
35. SHERLOCK, S. : Biochemical assesment of liver function. "Disease of the liver and biliary system". Blackwell Scin Pub, London. 14, 1981.

36. SHERLOCK, S. : The haematology of liver disease.
"Diseases of the liver and biliary system" Blackwell
Scin Pub, London, 38, 1985.
37. SILVERMAN, L.M., CHRISTENSON, R.H.GRANT, G.H. : Amino
acids and proteins. "Textbook of Clinical Chemistry".
Ed : NW Tietz; WG Saunders Co, Philadelphia. 559, 1986.
38. TEPPPO, A.M., MAURY, C.P.J. : Serum prealbumin, transfer-
rin and immunoglobulins in fatty liver alcoholic cirrho-
sis and primary biliary cirrhosis. Clin Chim Acta, 129 :
279, 1983.
39. TIETZ, N.W. : Textbook of Clinical Chemistry. WB Saun-
ders Co. Philadelphia. 559, 1986.
40. WEISS, J.S., GAUTAM, A., LAUF, J.J., SUNDBERG, M.W.,
et al. : The clinical importance of a protein bound
fraction of serum bilirubin in patients with hyperbi-
lirubinemia. N Eng J Med, 309 : 147, 1983.
41. WHICHER, J.T. : Abnormalities of plasma proteins.
"Biochemistry in clinical practice" Ed : DL Williams,
V Marks; William Heinemann Med Books Ltd, London. 221,
1983.
42. WOODS, H.F., CLARK, R.G., SMITH, J.A.R. : Plasma pro-
teins as nutritional indicators; the practical use and
value of plasma protein measurement. "Clinical nutri-
tion'81" Ed : RIC Weddrop, PB Soeters; Churchill Livings-
tone, London, 246, 1982.
43. WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.F. : Serum glutamic oxalace-
tic transaminase activity as an index of liver cell
injury, a preliminary report. Ann Intern Med, 43 : 345,
1955.

44. YALÇINTAN T. : Viral Hepatitli Çocuklarda Avustralya Antijeni Tespiti, Pediatrik Hepatoloji 19. Türk Pediatri Kongresi p 115, İstanbul (1980).
45. ZAKIM, D., BOYER, T.D. : Hepatic synthesis and degradation of plasma proteins. "Hepatology : A Textbook of Liver Disease" WB Saunders Co, Philadelphia. 137, 1982.
46. ZIEN, M., DISCOMBE, G. : Serum gamma;glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. Lancet, 2 : 748, 1970.
47. ZIMMERMAN, H.J. : Function and integrity of the liver. "Diagnosis and Management by Laboratory Methods", Ed : JB Henry; WB Saunders Co, Philadelphia. 217, 1984.