



# RUTİN KARACİĞER TESTLERİ

**Prof. Dr. Sebati Özdemir**

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

## ÖZET

Karaciğer hastalığını yansıtan laboratuvar incelemeleri sıklıkla karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırma yanlış olmasına karşın yerleşik bir alışkanlıkla sürdürülmektedir. Bunun yanı sıra karaciğer paneli, karaciğer biyokimyası ya da hepatik profil gibi tanımlamalar yapılırken diğer bir alternatif

adlandırma olarak da rutin karaciğer testleri kullanılmaktadır. Bu yazıda karaciğer hastalığına yönelik rutin olarak araştırılan serum aminotransferaz, alkali fosfataz, gamma glutamil transferaz enzimleri ile bilirubin, albumin ve protrombin zamanı testleri incelenmiştir.

• **Anahtar Kelimeler:** Karaciğer hastalığı, laboratuvar, test, rutin. *Nobel Med 2009; 5(2): 5-9*

## ABSTRACT

### ROUTINE TESTS OF THE LIVER

Laboratory investigations reflecting liver disease are commonly termed as liver function tests. Although this term is misnomer, it has been traditionally continued to use by clinicians. Meanwhile, some terms such as liver panels, liver biochemistries

or hepatic profiles have been used. An alternative term is routine tests of the liver. This article reviews routine tests for liver disease including serum aminotransferases, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, bilirubin, albumin and prothrombin time.

• **Key Words:** Liver disease, laboratory, test, routine. *Nobel Med 2009; 5(2): 5-9*

## GİRİŞ

Karaciğer ile ilgili testler başlıca üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar karaciğer hasarını, karaciğerin fonksiyonel durumunu ve karaciğer hastalığının etyolojisini saptamaya yönelik testlerdir.<sup>1, 2</sup> Karaciğer hastalığına ilişkin laboratuvar incelemeleri geleneksel olarak sıklıkla karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu adlandırma yanlış olmasına karşın yerleşik bir alışkanlıkla sürdürülmektedir; örneğin serum aminotransferaz düzeyi, karaciğerin fonksiyonunu değil hasarını gösteren testtir. Bunun yanı sıra karaciğer paneli, karaciğer biyokimyası ya da hepatik profil gibi tanımlamalar yapılırken diğer bir alternatif adlandırma olarak da rutin karaciğer testleri kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Rutin karaciğer testleri olarak genellikle aminotransferaz, alkali fosfataz, gamma glutamil transferaz enzimleri ile bilirubin, albumin ve protrombin zamanı testleri kullanılmaktadır. Rutin olarak kullanılan bu testler, karaciğer hastalığına özgü değildirler. Etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik olarak viral hepatitler için serolojik testler, genetik hemokromatoz, Wilson Hastalığı ya da alfa-1-antitripsin eksikliği gibi metabolik hastalıklara yönelik; ya da otoimmün karaciğer hastalıklarını ortaya çıkaracak testler de mevcuttur. Bunların yanı sıra tamamlayıcı/tanı koydurucu olarak da karaciğer biyopsisine gereksinim olabilmektedir. Bu yazıda günlük pratikte karaciğer hastalığı açısından sıklıkla başvuru yapılan testler incelenmiştir.

## AMİNOTRANSFERAZLAR

Pratikte, aminotransferaz ya da transaminazlar adıyla kastedilen enzimler, amino asit metabolizmasında rol oynayan alanin aminotransferaz (ALT; eski adıyla SGPT-serum glutamik pirüvik transaminaz) ile aspartat aminotransferaz (AST; eski adıyla SGOT-serum glutamik okzalasetik transaminaz). ALT enziminin etkisi ile alaninin alfa amino grubu alfa-ketoglutarata aktararak glutamik asit ve pirüvik asit oluşmakta; AST ise aspartik asitin alfa amino grubunu alfa ketoglutarata aktararak glutamik asit ve okzalasetik asit meydana gelmektedir. Bu iki reaksiyon çift yönlü olup her iki enzim de kofaktör olarak piridoksal-5-fosfata (B6 vitamini) gereksinim göstermektedirler.<sup>2</sup>

Serum aminotransferaz düzeylerindeki artışlar hepatosit hasarının en hassas göstergeleri olup hepatosellüler hastalıkların ortaya çıkarılmasında önemli testlerdir. Her iki enzim de intrasellüler enzimler olup oldukça yüksek miktarlarda hepatositlerde bulunmaktadırlar. Bu nedenle serum düzeylerindeki artış, karaciğer hücre hasarına işaret etmektedir. Ancak membran geçirgenliğindeki artış bile yükselmelere yol açtığı için, hepatosit yıkımı ile serum aminotransferaz düzeyleri arasında tam bir paralellik bulunmamaktadır.<sup>2</sup> Hepatositlerde, AST'nin %80'i mitokondri ve %20'si sitozolde bulunur-

ken, ALT sadece sitozolde bulunmaktadır. AST karaciğer, miyokard, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde mevcuttur. ALT ise en yüksek miktarlarda karaciğerde bulunmaktadır; bu nedenle karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir.<sup>2, 3</sup>

Serum aminotransferaz düzeylerini yükselten başlıca hepatosellüler nedenler arasında kronik hepatit B ve C, alkole bağlı karaciğer hasarı, yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit ve metabolik karaciğer hastalıkları yer almaktadır.<sup>3</sup> Yakın zamanda karaciğer dışı neden olarak çöliak hastalığının da kronik aminotransferaz yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> 20.000'e yakın kan donöründe yapılan bir araştırmada sadece 99'unda ALT yüksekliği saptanmış, bunların da 12'sinde neden bulunabilmiştir.<sup>5</sup> Yüksek ALT düzeyi saptanan 100 kan donörünün %48'inde alkol, %22'sinde yağlı karaciğer, %17'sinde hepatit C ve %4'ünde diğer nedenler saptanırken, %9'unda herhangi bir spesifik tanı konulamamıştır.<sup>6</sup> Kronik aminotransferaz yüksekliği saptanan 1124 hastanın 81'inde herhangi bir neden saptanmamış, bunların yapılan biyopsilerinde 41 hastada yağlı karaciğer, 26'sında steatohepatit, 4'ünde fibroz, 2'sinde siroz ve 8'inde ise normal histolojik bulgular elde edilmiştir.<sup>7</sup>

Serum ALT ve AST düzeylerinin oranı tanı açısından yol gösterici olabilmektedir. Karakteristik olarak komplike olmayan viral hepatitte ALT düzeyi AST'den fazladır. Nonalkolik steatohepatitte de kronik viral hepatitte olduğu gibi AST/ALT oranı birden az bulunmaktadır.<sup>8, 9</sup> Bu her iki enzimin de ALT'nin daha fazla bulunduğu kısımdan; sitoplazmadan salınmasına bağlanmaktadır. Ancak sitoplazmik komponentin yanı sıra hepatik mitokondrilerden de AST'nin salınması durumunda AST düzeyi ALT'ye oranla daha fazla bulunmaktadır; bu da hepatik hücre hasarının daha fazla olduğuna işaret etmektedir.<sup>10</sup>

Kronik viral hepatitin siroza dönüşümünde de AST düzeyi ALT'ye kıyasla artış göstermektedir.<sup>11, 12</sup> Sirozda fibrozun ağırlığı serum AST düzeyini etkilemektedir. AST'nin plazmadan klirensinin hepatik sinüzoidal hücreler tarafından düzenlenmesi nedeniyle fibrozis ve sirozun ilerlemesi sonucu sinüzoidlerin bu fonksiyonu bozulmakta, sonuçta serum AST düzeyinde relatif bir artış ortaya çıkmaktadır.<sup>13, 14</sup> Kronik HCV enfeksiyonunda AST ve ALT değerleri, hastalığın ağırlığı ve histolojik özellikleri ile paralellik göstermezken, bunların oranı hastalığın ağırlığı hakkında bir fikir verebilmektedir. Kronik hepatit C'de AST/ALT oranı birden fazla bulunursa, bunun sirotik formu non-sirotik formdan ayırmada spesifik ve prediktif bir değere sahip olacağı düşünülmektedir.<sup>15, 16</sup>

Alkole bağlı karaciğer hastalığında, olguların %90'ından fazlasında AST/ALT oranı en az ikidir. Alkole bağlı karaciğer →

hastalığındaki artmış AST/ALT oranı, ALT'nin serum aktivitesinin düşüşü nedeniyledir. Bu oranın artışı, alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda alkole bağlı olarak gelişen piridoksal-5-fosfat eksikliği nedeniyledir. Bu eksiklik ise, alkoliklerde bu kofaktörün metabolizmasındaki artış ve sellüler tutulumundaki azalma sonucu ortaya çıkmaktadır. Her iki enzim de kofaktör olarak piridoksal-5-fosfata gereksinim gösterse de, karaciğerde ALT sentezi, piridoksal fosfata AST'den daha fazla gereksinim göstermekte; böylelikle serum hepatik ALT düzeyi AST'ye kıyasla daha fazla düşmekte; sonuç olarak bu da AST/ALT oranının artmasına yol açmaktadır.<sup>2, 17-19</sup>

## ALKALİ FOSFATAZ

Alkali fosfataz (AF) fosfat gruplarının transferinde gerekli bir izoenzimler grubundan oluşmaktadır. Bu enzim karaciğer, kemik, plasenta, barsak, böbrek ve lökositlerde bulunmasına karşın, %80'den fazlası karaciğer ve kemik kaynaklıdır.<sup>1, 2</sup> AF karaciğerde safra epitelinde bulunmaktadır. Hepatik AF, diğer dokulardan kaynaklanan AF'den izoenzim tayiniyle ayrılabilir. Ancak bu yöntem nadiren başvurulmaktadır; çünkü gamma glutamil transferaz (GGT) tayiniyle AF artışının kemik kaynaklı olup olmadığı anlaşılabilir.<sup>2</sup> GGT, kemik kaynaklı AF yükselmelerinde normal bulunmaktadır. Bu enzimin yükselmesi durumunda, AF artışı çok büyük bir olasılıkla karaciğer kaynaklıdır. Karaciğer kaynaklı serum AF artışı düşünülen hastalarda kronik kolestatik ve infiltratif karaciğer hastalıkları göz önüne alınmalıdır. Kolestatik, intrahepatik ya da ekstrahepatik nedenlerle (taş, tümör, safra yollarına dışarıdan bası, ya da striktürler gibi) ortaya çıkabileceği gibi karaciğerin infiltrasyonu sonucu (sarkoidoz, amiloidoz ya da yaygın metastaz gibi) ya da primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, adult duktopeni ve kolestaza yol açan anabolik steroid gibi bazı ilaçların kullanıldığı durumlarda da gelişebilmektedir.<sup>2, 3</sup>

AF, bazı normal durumlarda 2-3 katına kadar artabilmektedir. Gebeliğin son üç aylık döneminde plasental kaynaklı, büyüme çağında ise kemik kaynaklı AF artmaktadır. Gebeliğin sona ermesi ve kemik büyümesinin durması ile birlikte AF de normal düzeylere inmektedir. Serum AF düzeyinde, özellikle kadınlarda olmak üzere 40 ila 65 yaş arasında bir yükselme gözlenmektedir.<sup>20</sup> O ya da B kan grubuna sahip bireylerde yağlı yemeklerden sonra intestinal kaynaklı bir AF yükselmesi saptanabilmektedir.<sup>3</sup>

Geçici AF yükselmeleri konjestif kalp yetersizliği ve hipertiroidizm esnasında da görülebilmektedir. Hipotiroidi, hipofosfatem, pernisiyöz anemi ve Wilson Hastalığı'nda ise AF düzeyi azalmaktadır.<sup>21, 22</sup> Ayrıca asetaminofen, sefotaksim gibi ilaçlar da AF yükselmelerine neden olabilmekte, ancak EDTA, okzalit ve sitrat gibi antikoagü-

lanlar ile serumun uzun süreli saklanması AF düzeyini azaltabilmektedir.<sup>1</sup>

## GAMMA GLUTAMİL TRANSFERAZ

GGT, gamma glutamil gruplarının glutatyondan diğer peptitlere transferini kataliz eden bir enzimdir. Hepatosit ve safra epitelinde bulunan GGT, hepatobiliyer hastalığın varlığı ya da yokluğuna işaret eden önemli bir testtir; ancak karaciğere spesifik olmaması ve üç hafta gibi uzun bir yarı ömre sahip olması nedeniyle yararlılığı sınırlı kalabilmektedir. GGT, karaciğerin yanı sıra, kalp, beyin, böbrek, pankreas, dalak ve semina vezikalis gibi organların hücre membranlarında da bulunmaktadır. Bu nedenle GGT düzeyinde yükselmeler pankreatik hastalıklar, diyabet, miyokard infarktüsü, böbrek yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve alkolizmde de saptanabilmektedir.<sup>23, 24</sup>

GGT düzeyi AF ile paralel olarak kolestatik ve hepatosellüler hastalıklarda yükselmektedir. GGT, kemikte bulunmadığı için AF artışının kemik kaynaklı olup olmadığını ayırmada kullanılan önemli bir testtir.<sup>25</sup> Keza gebelik esnasında da AF'nin aksine normal sınırlarda kalmaktadır.<sup>26</sup> Alkol, fenitoin ve barbitürat gibi maddeler, karaciğer hastalığı bulunmaksızın enzimatik induksiyon aracılığıyla serum GGT düzeyini artırmaktadırlar.<sup>27, 28</sup> Bu nedenle bazı yazarlar GGT tayinini, alkol alımının bir indikatörü olarak kullanılmasını önermişlerdir. Ama alkoliklerin üçte birinde GGT düzeyi normal bulunurken; bu bireylerde yüksek GGT düzeyinin duyarlılığı, %52-94 arasında değişen oranlarda saptanmaktadır.<sup>29, 30</sup> Bu açıdan değerlendirildiğinde GGT'nin klinik kullanımında esas olarak, AF yükselmelerinin karaciğer kaynaklı olup olmadığını doğrulamada ve yüksek aminotransferaz düzeyleri saptanan hastalarda alkol kullanımını destekleme yönünden önemli rolü vardır.

## BİLİRUBİN

Hemoglobinin son yıkım ürünü olan bilirubin serumda konjuge ya da direkt ve konjuge olmayan ya da indirekt şekilde bulunmaktadır. Hemoglobinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, retiküloendotelial sistemde hem oksijenaz ile biliverdine; biliverdin ise biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüşmektedir. 1 gr hemoglobinin yıkımı sonucu 35 mg bilirubin meydana gelmektedir.<sup>2</sup>

Eritrosit yıkımının arttığı durumlarda da artan serum bilirubin düzeyi, karaciğer hastalıklarında karaciğerin konjugasyon ve atılım kapasitesini belirlemede kullanılmaktadır. Serum bilirubin düzeyinin %30'u direkt %70'i ise indirekt formdadır. Hiperbilirubinemi durumunda serum total bilirubinün %50'sinden fazlasının direkt olması durumunda direkt hiperbilirubinemi, %70'den fazlasının indirekt formda olması durumunda indirekt →

hiperbilirubinemi söz konusudur. İndirekt bilirubin plazmada albumine bağlı olarak dolaşmakta, 1 gr albumin 15 mg bilirubini bağlamaktadır. Hipoalbuminemi, soğuk, asidoz, asfiksi, açlık, serbest yağ asitlerinde artış ve bazı ilaçlar (diazepam, aspirin gibi) albuminin bağlama kapasitesini azaltarak serbest bilirubin miktarının artmasına neden olmaktadır. Serbest bilirubin yağ dokusuna kolayca oturmaktadır. Eğer miktarı artmış ise yağ dokusundan zengin olan beyinde, özellikle bazal ganglionlarında birikebilmekte ve ağır nörolojik bulgulara yol açabilmektedir (bilirubin ensefalopatisi).

İndirekt bilirubin, Y proteininin (ligandin) görev aldığı bir aktif transport mekanizması ile karaciğer hücresine girmektedir. Açlık ya da karaciğer kan akımının azalması gibi durumlar (örneğin yenidoğan döneminde ductus venosus'un kapanmaması) bilirubinin hücre içine girmesini azaltmaktadır.

Bilirubin karaciğer hücresinde üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla glukronik asit ile birleşerek konjüge bilirubine (bilirubin diglukronid ve bilirubin monoglukronid) dönüşmektedir. Açlık ve aşırı verilen K vitamini, bu konjügasyonu azaltmaktadır. Fenobarbital ve tiroid hormonları ise konjügasyonu artırmaktadır.<sup>2</sup> Konjüge bilirubin, safra asitleri ile birlikte önce intrahepatik daha sonra da ekstrahepatik safra yollarına akarak duodenuma girmektedir. Eğer bu yollarda bir tıkanıklık (kolestaz) varsa konjüge bilirubinin kanda birikmesi söz konusudur.

Safraya atılan bilirubin diglukronid ince barsak mukozasında ve bakterilerde bulunan beta-glukronidaz enzimi ile indirekt bilirubin ve glukronik aside dönüşür. Bilirubin, bakteriyel floranın etkisi ile ürobilinojen, sterkobilinojen ve mezobilinojen gibi maddelere indirgenir. Bu renksiz maddeler daha sonra oksitlenerek turuncukahverengi pigmentlere dönüşmekte ve dışkı ile atılmaktadırlar. Barsakta oluşan ürobilinojenin bir bölümü emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere dönmekte ve safra ile tekrar barsağa atılmaktadır (enterohepatik dolaşım). Sistemik dolaşıma geçen ürobilinojenin bir kısmı ise böbreklerden atılmaktadır. Serum bilirubin düzeyi, kronik karaciğer hastalıkları; özellikle primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarının önemli prognostik göstergesidir.<sup>31</sup> Akut karaciğer yetersizliğinde prognostik bir öneme sahip değildir. Ancak akut alkolik hepatitli hastalarda 5mg/dl'yi aşan değerler kötü prognoza işaret etmektedir.<sup>32</sup>

## ALBUMİN

Karaciğer albumin, fibrinojen, alfa-1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin ve protrombin gibi proteinlerin yapım yeridir. Serum albumin düzeyi, rutin pratikte karaciğerin sentez gücünü araştırmak

için en sık kullanılan test olup normal serum düzeyi 3,5-4,5 g/dl'dir.<sup>2</sup> Sağlıklı bir erişkinde günde ortalama 15 g albumin sentezlenirken, bu değer karaciğer sirozunda 4 g'a kadar düşebilmektedir.<sup>33</sup> Diğer yandan karaciğerin sentez kapasitesi, albumin kaybı durumlarında iki katına kadar çıkabilmektedir.

Yarı ömrünün yaklaşık 20 gün olması nedeniyle tayin edilen serum albumin düzeyi, o anki gerçek durumu yansıtmamaktadır. Bunun yanı sıra volüm değişiklikleri de serum albumin düzeyini etkilemektedir. Bu nedenlerden dolayıdır ki serum albumin düzeyi akut karaciğer hastalıklarında karaciğerin protein sentez yeteneğinin güvenilir bir göstergesi değildir.<sup>34</sup>

Albumin sentezi karaciğer hastalığının yanı sıra beslenme durumu, alkol kullanımı, hormonal denge ve ozmotik basınç değişikliklerinden de etkilenmektedir.<sup>35</sup> Diğer yandan hipoalbuminemiye yol açan nedenler arasında nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve malnütrisyon gibi nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır.

## PROTROMBİN ZAMANI

Karaciğer koagülasyon faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X'u sentezlemektedir. Faktör V dışında diğerlerinin sentezi K vitaminine bağlı olup, K vitamini bu faktörlerin oluşumu için gerekli glutamik asit artıklarının karboksilasyonunda gerekli bir kofaktördür.<sup>36, 37</sup> Protrombin zamanının uzaması karaciğer sentez fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Bu nedenle akut ya da kronik karaciğer hastalıklarında yararlı bir prognostik göstergedir. Akut karaciğer yetersizliğinin gidişi hakkında bilgi veren en duyarlı test olup transplantasyonun zamanlamasında kullanılan kriterler arasında yer almaktadır.<sup>38, 39</sup> Diğer yandan protrombin zamanı, kronik karaciğer hastalığının Child-Pugh sınıflamasında kullanılan parametrelerden biridir.<sup>40</sup>

Protrombin zamanının uzaması karaciğer hastalığının spesifik göstergesi değildir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarının yanı sıra koagülasyon faktörlerinin dokuksal eksikliği durumlarında, tüketim koagülopatisi, K vitamini eksikliği ve K vitaminine antagonist etki gösteren ilaçların kullanıldığı durumlar ile yağ emiliminin (K vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için) bozulduğu tüm durumlarda da protrombin zamanı uzamaktadır. Bu nedenle yağ emilimi için gerekli safranın barsağa akımını kısıtlayacak safra yollarının hasarı, kaybı, darlığı ya da blokajını sağlayan; dolayısıyla yağ emilimini bozan herhangi bir neden protrombin zamanında uzamaya yol açmaktadır. Bu durumların göz önüne alınmaması ise hastanın yanlış değerlendirilmesine neden olabilmektedir. Şöyle ki kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada →

taş ya da tümör gibi ikincil bir nedenle gelişen kolestaz nedeniyle safra akımı engellenecek, bu da protrombin zamanında uzamaya yol açacaktır. Protrombin zamanındaki uzamanın karaciğer yetersizliğine mi yoksa K vitamini eksikliğine mi bağlı olduğu parenteral K vitamini

uygulanmasıyla anlaşılabilir. <sup>1</sup> Eğer olay verilen örnekte olduğu gibi K vitaminine bağlı ise 10 mg parenteral K vitamininin verilmesini takiben 24 saat içinde protrombin zamanında %30 oranında düzelme gözlenmelidir.



	<b>İLETİŞİM İÇİN: Prof. Dr. Sebati Özdemir</b> , İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Cerrahpaşa/İSTANBUL <a href="mailto:sebati@istanbul.edu.tr">sebati@istanbul.edu.tr</a>
	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 12 / 03 / 2008 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 01 / 08 / 2008

#### KAYNAKLAR

- Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist* 1998; 6: 34-43.
- Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. In: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Eds. Zakim D, Boyer TD. 4th ed, Philadelphia, Saunders, 2003; 661-708.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271.
- Gonzalez-Abrales J, Sanchez-Fueyo A, Bessa X, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1095-1097.
- Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2145-2150.
- Katkov WN, Friedman LS, Cody H, et al. Elevated serum alanine aminotransferase levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 882-884.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-3014.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-1022.
- Gitlin N. The serum glutamic oxaloacetic transaminase/serum glutamic pyruvic transaminase ratio as a prognostic index in severe acute viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 2-4.
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44-48.
- Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1249-1253.
- Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985; 5: 367-375.
- Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 386-390.
- Healey CJ, Chapman RW, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut* 1995; 37: 274-278.
- Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1250-1257.
- Matloff DS, Selinger MJ, Kaplan MM. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980; 78: 1389-1392.
- Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-838.
- Diehl AM, Potter J, Boitnott J, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 632-636.
- Wolf PL. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 497-501.
- Wilson JW. Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 983-984.
- Willson RA, Clayson KJ, Leon S. Unmeasurable serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease associated with fulminant hepatic failure and hemolysis. *Hepatology* 1987; 7: 613-615.
- Goldberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Digestion* 1975; 12: 232-246.
- Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12: 1-58.
- Betro MG, Oon RC, Edwards JB. Gamma-glutamyl transpeptidase in diseases of the liver and bone. *Am J Clin Pathol* 1973; 60: 672-678.
- Walker FB 4th, Hoblit DL, Cunningham FG, Combes B. Gamma glutamyl transpeptidase in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 745-749.
- Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet* 1971; 2: 376-377.
- Keeffe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1056-1061.
- Orrego H, Blake JE, Israel Y. Relationship between gamma-glutamyl transpeptidase and mean urinary alcohol levels in alcoholics while drinking and after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 10-13.
- Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 211-214.
- Pasha TM, Dickson ER. Survival algorithms and outcome analysis in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 147-158.
- Mezey E. Treatment of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 210-216.
- Tavill AS, Craigie A, Rosenoer WM. The measurement of the synthetic rate of albumin in man. *Clin Sci* 1968; 34: 1-28.
- Skrede S, Blomhoff JP, Elgjo K, Gjone E. Biochemical tests in evaluation of liver function. *Scand J Gastroenterol* 1973; 19: 37-46.
- Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401.
- Sperling R, Furie BC, Blumenstein M, Keyt B, Furie B. Metal binding properties of gamma-carboxyglutamic acid. Implications for the vitamin K-dependent blood coagulation proteins. *J Biol Chem* 1978; 253: 3898-3906.
- Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood* 1990; 75: 1753-1762.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
- Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 349-355.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.