KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Dr.Ömer ŞENTÜRK

Testler ;

* hastalığı tespit etmek ,
* tanıya yönlendirmek ve biçimlendirmek ,
* hastalığın şiddetini tayin etmek ,
* tedaviyi ve
* prognozu değerlendirmek için gerekir.

Eğer bir anormallik bulunmuşsa bunun gerçek mi yoksa bir lab. hatasından mı kaynaklandığı ortaya konmalıdır.Kc hastalığını değerlendirmek için spesifik bir test yoktur.Bununla beraber belirli zaman aralıklarında seri olarak alınan birden fazla testin birlikte değerlendirilmesiyle klinik bulguların da ilavesiyle hepatik disfonksiyonun tespiti ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir.
Kc hastalıklarının tespitinde kullanılan lab.testleri üç grupta kategorize edilebilir:
I . Kc hücre hasarı ve nekrozu yansıtanlar ,
II . Kc in sentez fonksiyonunu yansıtanlar ve
III . İntra veya extra-hepatik bilier obstruksiyon sonucu kolestazı yansıtan testler.

Karaciğer hastalıklarını ve klinik belirtilerini anlamak , ve de testlerini yorumlayabilmek için karaciğerin yapısının ve fonksiyonlarının iyi bilinmesi gerekmektedir.Karaciğerin ikili kanlanma sistemine sahip olması , avantajlar ve dezavantajlar sağlamaktadır.Karın organlarından gelen tüm kanın önce kc'den geçerek temizlenmesi , infeksiyon riskini ve malign hücrelerin yerleşmesini kolaylaştırmaktadır.Vena porta intestinden emilen besin maddelerini karaciğere taşımaya ilaveten sinüzoidlerdeki basınçla intestinal kapiller basınç arasında da bir köprü görevi üstlenmektedir.Fibrozis veya nodullerin yaptığı basınç nedeniyle portal basınç arttığında bu basınç tüm sindirim kanalı kapillerine yansır ; bir başka ifadeyle özofagus alt ucundan başlayıp rektuma kadar tüm venöz sistem etkilenir.

Karaciğerin en küçük birimi olan lobülü ortada santral ven, etrafta en azından üç portal alanı kapsayan kc parankim dokusu meydana getirir.Portal venül portal alana geldikten sonra , hepatik sinüzoidlere , bunlarda santral vene açılır.Portal alan veya **portal triad** denen küçük alanlarda **portal venül , safra kanalcığı** (ductul) ve **hepatik arteryol** bulunur.Bunların santrale doğru organizasyonu o şekilde oluşmuştur ki bazı faktörler değişik bölgeleri farklı oranda etkiler.Örneğin iskemiden santral alanlar , toxik maddelerden ise portal alana yakın hücreler daha fazla zarar görürler.

Hepatositler , endojen ve eksojen toxik maddeleri ER denilen organellerindeki enzim sistemleriyle birtakım reaksiyonlar sonucu detoxifiye ederler ya da daha az toxik hale dönüştürüler.Örneğin konjugasyon yolu ile kimyasal bileşiğin atılımı kolaylaşır , suda çözünür hale gelir.İlaçların beklenen metabolizasyonu olmazsa etkileri ya azalır ya da çoğalır.Çünkü bunlar ya değişmeden direkt veya metabolitlerine dönüşerek etkili olurlar.
Karaciğer hücreleri dolaşıma birçok çözünür protein salgıladıkları gibi , protein yapısındaki bazı maddeleri bağlamak için de reseptörler bulundururlar.Örneğin Kupfer hücreleri reseptörleri ile birçok glikoproteinleri filtre ederken hepatositler farklı reseptörleriyle transferrin , LDL ve bazı virüsleri bağlayarak stoplazmasına alabilir.Bazı reseptörler spesifiktir.Muhtemelen bu reseptörlerden dolayı bazı virüsler karaciğere karşı özel afinite gösterirler.
Karaciğer dokusunun diğer dokulardan bir farkı da proliferasyon ve rejenerasyon yeteneğinin olmasıdır.Hepatik rezeksiyondan sonra karaciğerin hipertrofiye olduğu bilinmektedir.Bu kapasitesi sayesinde fulminan hepatitten sonra yaşayanların karaciğeri tamamen normale dönebilir.
Aynı düzelme sirozda da olabilir , ancak rejenerasyonun yanısıra fibrozisde sözkonusudur.
Proliferasyonun gerçek nedeni tam anlaşılamamışsa da bazı polipeptitlerin etkin olabileceğine dair kanıtlar vardır.

I. Hepatosellüler Hasar ve Nekrozun Belirleyicileri Olarak Serum Enzimleri

A. Serum Transaminazları (Aminotransferazlar)

İki tane transaminaz vardır : glutamik oxaloasetik transaminaz (SGOT) veya aspartat aminotransferaz (AST) ve glutamik pyruvik transaminaz (SGPT) veya alanin aminotranferaz (AST). Normal değerler 40 İU nin altındadır. Transaminazdan zengin dokular (kc , iskelet kası , kalp kası , böbrek , beyin , pankreas , lökositler ve eritrositler) hasara uğradığı zaman bu enzimler dolaşıma salınır.Yüksek konsantrasyonlarda ALT sadece kc de bulunur. ALT sitozolik bir enzimdir , halbuki AST hem sitozolik ve hem de mikrozomaldir (mitokondriyal) . Kc hücre hasarının herhangi bir

formunda (viral , ilaçlar veya toxinlere bağlı hepatit ; metastatik karsinom ; kalp yetmezliği ; granulomatöz ve alkolik kc hastalığı) artarlar.
Transaminaz değerlerinin artıp azalması veya devamlı yüksekliği genellikle hepatik inflamasyon ve nekrozun nüksettiğini gösterir.Diğer yandan enzimlerin seri olarak ölçümü kc hastalığının klinik aktivitesini yansıtır. Sarılıklı bir hastada 300-400 den daha fazla olan değerler akut hepatosellüler hastalığı gösterir. Extra-hepatik obstruksiyon genellikle serum transaminazlarında fazla yükselmaye neden olmaz. Sarılıklı bir hastada 300' ün altındaki değerler nondiagnostiktir ve obstruktif sarılık gibi akut ve kronik hepatosellüler hastalıklarda olabilir. 1000 İU ' nin üzerindeki değerler viral hepatitler , akut toxik hepatit , ilaca bağlı kc hasarı , uzamış hipotansiyon ve akut ortak safra kanalı obstruksiyonunda görülür. AST / ALT oranı alkolik kc hastalığının tespitinde faydalıdır.Hepatosit sitozolünde ve serumda ALT ' nin konsantrasyonunda azalma nedeniyle (pyridoxal-5'-fosfat eksikliğine bağlı olarak) bu hastalarda oran 2 ' nin üzerindedir. Toxik hepatit , şoka bağlı kc hücre hasarı ve akut ortak safra yolu tıkanıklığının giderildiği durmlarda 3000 İU ' nin üzerindeki değerler dahi hızlı düzelme gösterebilir. Transaminazlardaki yükselme kc hastalığı için spesifik değildir.Rutin tarama ile beklenmedik bir artmış aminotransferaz düzeyi ; obesite , diabet , alkol bağımlılığı , hepatik ilaç reaksiyonu , dolaşım yetmezliği , kronik viral ve otoimmun hepatit nedeniyle olabilir.Nadiren alfa-1 antitripsin eks. veya hemakromatozis nedeniyle de olabilir. Akut rhabdomyoliz dışında kas hastalığında genellikle yükselme 300 İU ' nin altındadır. Üremi aminotransferaz düzeylerini deprese eder.Dializden sonra bu etki reversibledir. Sirozda sonuçlar değişkenlik gösterir.

B. Laktik dehidrogenaz (LDH)

Normal ve tümörlü dokuların çoğunda bulunan stoplazmik bir enzimdir.Beş tane izoenzimi vardır.Elektroforetik olarak en yavaş olanı (LDH-5) kc'e karşılık gelir. Karaciğer hücre hasarını ölçmede LDH aminotransferazlardan oldukça daha az hassastır (izoenzim ölçülmüş olsa dahi). Myokardial infarktüs ve hemolizde oldukça hassastır.

II. Biyosentez Fonksiyon Testleri

A. Serum proteinleri

Kc çoğu serum proteinlerinin major kaynağıdır.Albumin , fibrinojenler , diğer koagülasyon faktörleri , plazminojen , transferrin , seruloplazmin , haptoglobulin ve beta globulinler kc parankimal hücreleri tarafından sentez edilirler.Gamma globulinler ise lenfosit ve plazma hücreleri tarafından sentez edilirler. Kc hastalığının çoğu formunda serum albumin ve kc de sentezlenen diğer serum proteinlerin konsantrasyonlarında azalma , globulinlerde artma olur. Serum proteinlerindeki değişiklikler kc hastalığının şiddetine , yaygınlığına ve süresine bağlıdır. Albumin kısmen uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir (17-22 gün).Bu nedenle akut hastalıkta düzeyleri değişmeyebilir. Globulinlerdeki artış (özellikle gamma globulinler) hastalıklı kc' in antijen filtrasyon fonsiyonundaki azalma nedeniyledir. Üçden daha az serum albumin değerleri (N : 3.5-5.0 gm/dl) ve 4 gm/dl 'den daha çok serum globulinleri(N : 2.0-3.5 gm/dl) genellikle kronik veya progressif kc hastalığını düşündürür. Hipoalbuminemi ve hiperglobulinemi karakteristik olarak sirozda görülür.Poliklonal hipergammaglobulinemi ile birlikte normal albumin düzeyleri iyi kompanse sirozda görülebilir. Serum alfa-1 globulinlerinin yokluğu veya azlığı hepatositlerde alfa-1 antitripsin birikimi ile birlikte olan kc hastalığında görülebilir. Protein fraksiyonundan elde edilen bilgi hepatosellüler hasarın yaygınlığını gösterir ve prognostik bir değeri vardır. Sirotik bir hastada tedavi ile albumin değerinde normale doğru artış, hepatik fonksiyonda düzelmeyi ve daha iyi bir prognozu gösterir.(Tedaviye rağmen yükselmeyen hastalara göre). Proteinlerin belirlenmesi ayırıcı tanıda kısıtlı değere sahiptir.Çünkü anormal değerler kc dışı hastalıklarda da görülebilir.

B. Protrombin zamanı (PT)

Kc faktör sekiz hariç tüm pıhtılaşma faktörlerini sentez eder.Aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerinin temizlenmesinde ve oluşan pıhtının erimesinde de rol oynar. Birçok pıhtılaşma faktörlerinin serum aktiviteleri hepatik sentez fonksiyonunun faydalı bir göstergesidir. PT ; protrombin , fibrinojen , faktör 5 , 7 , 9 ve 10 ' un aktivitelerini yansıtır.Bu faktörlerin sentezlenebilmesi için , Faktör 5 hariç vit-K ' nın varlığı gereklidir. PT ' da 2 sn ' den daha fazla uzama (N :11.5-12.5 sn) anormal olarak değerlendirilir. Ağır ve akut kc hastalıklarında albumine göre daha hassas bir testtir.
PT ' da 5-6 sn ' den daha fazla uzama fulminant hepatik nekrozun habercisi olabilir.

III. Kolestaz Testleri

A. Enzimler

1. Serum Alkalen Fosfataz (AP)

Enzim esas olarak üç yerden kaynaklanır :
(1) hepatobilier sistem ; hepatosit ve safra epitelinin safra kanaliküler yüzeyi ,
(2) kemik ; osteoblastlar ,
(3) barsak ; barsak mukozal hücrelerin brush borderları .

Enzimin vücüttaki yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür.
Çocuklarda osteoblastik aktivite nedeniyle enzim aktivitesi adultlara göre daha fazladır.Gebelikte plasental fosfataz (özellikle de 3.trımestirde) serum AP ' ı iki katına çıkartabilir. AP yükselmiş bir hastada enzim artışının kaynağı hepatobilier sistem , kemik ve bazende ince barsak ve böbrekler olabilir.Yükselmiş olan enzimin kaynağının tespit edilmesinde izoenzimlerin tayin edilmesi en doğru yaklaşımı oluşturur. Hepatobilier enzimin diğerlerinden ayrımı için tercih edilen bir diğer yaklaşım karaciğerin benzer disfonksiyonunda yükselen diğer enzimlerin (5'-nükleotidaz , gamma-glutamil transpeptidaz , lösin aminopeptidaz)serum aktivitelerini ölçmektir.Bununla beraber AP yüksekliğinde bu enzimlerin normal olması kc hastalığını ekarte ettirmez. Hepatobilier AP ' ın sentez ve sirkülasyona salınımı safra asitleri tarafından regüle edilir.İntra ve extra hepatik bilier obstruksiyonda AP sarılığın gelişmesinden önce yükselir. Serum bilirubin düzeylerinde artış olmaksızın AP düzeylerinde yükselme yer kaplayan lezyonlar ve infiltrasyonlarda (örn. amiloid, apse, lösemi ve granulom gibi) görülebilir.Serum AP ' da 2-10 kat yükselme karaciğerin infiltratif hastalıklarının erken tanısında da faydalı olabilir.(örn.tbc , sarkoidoz , fungal infeksiyon , primer veya metastatik tümörler ve apse gibi .). Nonspesifik hafif yükselmeler Hodgkin hastalığı ve kalp yetmezliği gibi değişik durumlarda olabilir.(Muhtemelen fokal intrahepatik safra yolu obstruksiyonu nedeniyle.)
Özetle serum AP ölçümü esas olarak hepatosellüler kc hastalıklarının obstruktif kc hastalıklarından ayrımında faydalıdır.

İzole AP yüksekliği yapan nedenler :
Kc ve kemiğin primer ve metastatik tümörleri ,kc'in granulomatöz hastalıkları , Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma ,inflamatuvar barsak hastalığı, primer bilier siroz ,konjestif kalp yetmezliği , hipertiroidi ,kc apse ve intraabdominal infeksiyonlar ,diabet ,kısmi extrahepatik safra kanalı obstruksiyonu,sklerozan kolanjit.

2. 5'-Nükleotidaz
Birçok dukunun yanısıra , primer olarak karaciğerde kanalikül ve sinüzoidal membranlarda bulunur. Serum değerlerindeki yükselme AP ' ın yükseldiği hastalık spektrumunda görülür.Kemik hastalığı ve gebelikte yükselmez.Karaciğer için spesifiktir. Çocukluk çağı ve gebelikteki kc hastalığının tanısında özellikle faydalı olabilir. Alkalen fosfatazla birlikte yüksekliği arasında korelasyon olmasına rağmen değerlerdeki artışlar orantılı olmayabilir. Karaciğer metastazlarının taranmasında daha yüksek belirleyici özelliğe sahiptir.

3. Lösin Aminopeptidaz
Özellikle karaciğerde bilier epitelde olmak üzere insanlarda tüm dokularda gösterilebilir. Kemik hastalıklarında yükselmez.Adultlarda ve çocuklarda değerler benzerdir.Bununla beraber gebelikte değerler progressif olarak artarak termde pik değere ulaşır. Serum lösin aminopeptidaz en az AP ve 5'-nükleotidaz kadar karaciğerin infiltratif hastalıklarında , yer kaplayan lezyonlarında ve bilier obstruksiyonun tanısında hassastır.

4. Gamma-Glutamil Transpeptidaz (GGT)
Bu enzim özellikle kc , pankreas ve böbreklerde bulunur.Gebelik ve kemik hastalıklarında serum aktivitesi yükselmez. Yükselmiş değerler kc , safra yolları ve pankreas hastalıklarında görülür. Serum GGT aktivitesinin yükselme derecesi çeşitli kc hastalıklarında benzer olduğundan sarılığın ayırıcı tanısında kısıtlı değere sahiptir. GGT değerleri ; alkolik kc hastalığında , fazla miktarlarda alkol alanlarda ve barbitürat veya fenitoin kullananlarda yükselmiştir. GGT / AP oranı 2.5 ve üzerinde ise büyük olasılıkla alkol kullanımı sözkonusudur. İzole serum GGT yüksekliği muhtemelen mikrozomal enzim indüksiyonu nedeniyle kc hastalığı olmaksızın alkol bağımlılarında görülebilir.Sıklıkla steatoz vardır. Serum değerlerindeki azalma OK kullananlarda görülür.

B. Bilirubin (B)
Serum bilirubin değerleri karaciğerin organik anyonları transport etme ve ilaçları metabolize etme kapasitesini yansıtır.Hem ' den B oluşumu memelilerin yaşamı için gereklidir. ; çünkü hem ' in vücüttan başlıca eliminasyonu bu yolla olur. Sirkülasyondaki B ' nin % 80 ' i kemik iliği , kc ve dalağın RES ' inde yıkılan eritrositlerden gelir.(Hemoglobinin hem formundan).% 10-20 ' si karaciğerde diğer hem ihtiva eden proteinlerden (myoglobulin gibi) gelir.Hem önce biliverdine , daha sora da bilirubine dönüşür. Kanda reversible , fakat sıkıca 1:1 oranında plasma albuminine bağlanır. Bağlanmamış (serbest) B dokulara diffüze olur ve kan-beyin bariyerini geçebilir ; infantlarda kernikterus ve sarılığa neden olabilir.(Sülfonamidler , salisilatlar, serbest yağ asitleri, x-ray için kullanılan kontras maddeler , diüretikler , hipoksi ve asidoz bilirubinin albumine bağlanmasını engelleyebilir.)

Bromsulphalein (BSP)
Karaciğer tarafından hızla ortadan kaldırılır ve safraya ekskrete edilir.İV test sarılığın bulunmadığı kc disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılırdı.Günümüzde fiyatı , yan etkileri ve zorluğu nedeniyle çok nadir yapılmaktadır.

İndocyanin yeşili
Karaciğer tarafından sirkülasyondan kaldırılır.BSP ' e göre daha güvenilir ,daha pahalı ve daha spesifiktir.Kc kan akımı çalışmaları için kullanılır.

Hepatik fonsiyonun kantitatif değerlendirilmesi
Kronik kc hastalıkları minimum nonspesifik semptomların olduğu (kompanse dönem) uzun bir periyoddan sonra asit , sarılık ,ensefalopati ve prekoma (dekompanse) nın olduğu son döneme geçerler.Serum albumini ve PT kc in sentez fonksiyonunu gösterir; ancak bu son döneme kadar korunur. Kantitatif karaciğer fonksiyonunun erken dönemlerde seri ölçümleri hem tedavinin ve hem de prognozun takibinde faydalı olabilir ,ancak tanıda herhangi bir değeri yoktur.
* Galaktoz eliminasyon kapasitesi : hepatosellüler fonksiyonu yansıtır.
* Solunum testleri (Aminopyrin): İlaçların hepatik mikrozomal enzim fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendirmede faydalıdır.
* Tükrük kafein klerensi.
* Lignokain metabolit formasyonu.
* Antipyrine.
* Asialoglycoprotein reseptör . . . .

Bilirubin metabolizması
1. Hepatositler tarafından bilirubin oluşumu
- **a)** Hepatik uptake ,
- **b)** Sitozolik bağlanma ,
- **c)** Konjugasyon ,
- **d)** Sekresyon .

2. Serum bilirubini
- **a)** Ölçüm ,
- **b)** Serum bilirubin konsantrasyonu
  - **(1)** Artmış bilirubin düzeyleri ,
  - **(2)** Unkonjuge hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi nedenleri

Unkonjuge
*Artmış bilirubin üretimi
.Hemolitik anemi
-Hemoglobinopatiler
-Enzim eksiklikleri
-Otoimmun
-DİC
.İneffektif eritropoez
-Pernisiyöz anemi
.Kan transfüzyonları
.Hematom
*Herediter hastalıklar
.Gilbert sendromu
.Crigler-Najjar tip I ,II
*İlaçlar

Konjuge
*Herediter hastalıklar
.Dubin-Johnsen snd
.Rotor sendromu
*Hepatosellüler hst.
.Viral hepatitler
.Kronik hepatitler
.Siroz
.İlaca bağlı kc hst.
.Alkole bağlı kc hst
*İnfiltratif hastalıklar
.Tümörler
.İnfeksiyonlar
.İlaca bağlı kolestaz
.Gebeliğin rekürren
*Extrahepatik kolest.
.Kolesistit
.Koledokolitiazis
.Kistler
.Tümörler
.Pankreatik hst.lar
*Posoperatif sarılık
*Sepsis
*Parenteral beslenme
*Primer bilier siroz
*Sklerozan kolanjit

Lipit ve lipoprotein metabolizması
Kc lipit (kolesterol , fosfolipit , trıgliserit) ve lipoprotein metabolizmasının merkezini oluşturur.Lipitler suda erimez , lipoproteinler plasmada lipitlerin taşınmasını sağlarlar. Kolesterol ; hücre membranlarında bulunur , safra asitleri ve steroid hormonların prekürsörüdür. Kc , ince barsak ve diğer dokularda sentez edilir. Safra kolesterol ekskresyonu için tek önemli yoldur. Fosfolipitler ; birçok kimyasal reaksiyonda rol oynayan ve hücre membranlarının önemli yapısını oluşturan maddelerdir. Lesitin (fosfatidil kolin) plasma ve hücre membranında en çok bulunan fosfolipittir. Trıglıseritler; gastrointestinal trakt ve karaciğerden periferik dokulara enerji transportunu sağlar.

Kc hastalığında meydana gelen değişiklikler (lipit) :
Kolestazis.
Total ve serbest kolesterol miktarı artar.
Oluşumunda dört faktör rol oynar ;
(1) bilier kolesterolun sirkülasyona regürjitasyonu ,
(2) kolesterolun artmış hepatik sentezi ,
(3) azalmış plazma LCAT * aktivitesi ve
(4) bilier lesitinin regürjitasyonu.
* karaciğerde sentez edilir , kolesterolun plazmada esterifiye olmasını sağlar.

Serbest kolesterol (esterleşmemiş) ve lesitinden oluşan bir lipoprotein olan **lipoprotein X** intra ve ekstra hepatik kolestaziste serumda görülür. Kolestaziste görülen eritrosit değişikliklrei kolesterol ve lipoprotein anormalliklerine bağlıdır. Düşük LCAT nedeniyle kolesterol esteri azalmıştır.Trıglıserit artma eğilimi gösterir. Sirozda total kolesterol değerleri genellikle normaldir.Düşük değerler malnütrisyon veya dekompansasyonu gösterir. Alkole bağlı kc yağlanmasında trıgliseridlerle birlikte VLDL de artmıştır.

Safra Asitleri
Günlük total safra sekresyonu 300-600 ml kadardır.Safra kanalikülleri hepatositlerin özelleşmiş yüzeyleri arasında başlar.Bu kanaliküller hücre içindeki kontraktil elemanlarla ilişki halindedir.Hücre içinde sentez edilen ve atılması gereken maddeler bu kısma ilerler.Bunlar içinde en önemlisi safra asitleridir.Bilinen üç mekanizma ile safra , safra yollarına atılır.
1.Enerji kullanarak aktif transport ile ,
2.ATPaz'ın aracılık ettiği safra asitlerinden bağımsız Na ekskresyonuyla ,
3.Safranın duktuler sekresyonu ile .
Safra asitlerinin kaybı oldukça minimal bir seviyededir.Gerek konjuge ve gerekse unkonjuge safra asitleri ince barsak boyunca pasif diffüzyonla ya da daha fazla olarak terminal ileumdan aktif transportla geri emilirler.Emilen safra asitleri portal ven yoluyla hepatositlere kadar taşınır.Burada konjuge edilerek tekrar safra yollarına sekrete edilir.Yeni sentez günlük kayıplar kadardır.

Safra tuzlarının toplam miktarı 2-4 gramdır.Bir yemek süresince en az bir kere olmak üzere tüm safra tuzları enterohepatik sirkülasyona girer.Günlük sirkülasyon sayısı 5-10 arasındadır.Barsağa akan safra tuzlarının yaklaşık % 95 ' geri emilir.Günlük 0.3-0.6 gram dışkıyla atılır,ancak atılan miktar kadar yeniden sentezlenir. Eğer herhangi bir nedenle günlük 3 gram kadar safra tuzu kaybedilirse , kc 0.3 gramlık kapasitesini 3 grama çıkarmak zorunda kalır.Günde max. 5 grama kadar yeni sentez yapılabilir.Kronik kc hastalığı gibi bir nedenle kapasite düşmüş ise yeterince safra asiti sentezlenemez ve taş oluşumuna eğilim artar.

Hepatositler içerisinde kolesterolden primer safra asitleri **(kolik asit** ve **kenodeoxykolik asit)** sentez edilir.Safra yollarına sekrete edilebilmeleri için **glisin** veya **taurin** ile konjuge olmaları gerekir.Primer safra asitleri proksimal jejenumda yağ emilimine yardımcı olduktan sonra terminal ileuma geçerler ve buradan büyük oranda emilirler. Terminal ileumdan emilmeyen primer safra asitleri kolona geçerek burada bakteriler tarafından sekonder safra asitleri olan **deoxykolik asit** ve **litokolik asite** dönüşür. Sekonder safra asitlerinin epimerizasyonu ile tersiyer safra asitleri **(ursodeoxykolik asit)** oluşur.

Safra asitleri :
* yağda eriyen vit. (A ,D ,E ,K) lerin emiliminde önemli rol oynar ,
* kolesterolun safra ile atılımını kolaylaştırır ,
* bilirubin sekresyonunu artırır ,
* ince ve kalın barsakta sıvı ve elektrolit transportuna yardımcı olur.

Serum safra asitleri sadece hepatik hasarı değil fakat aynı zamanda ekskretuar fonsiyon ve portal sistemik şant hakkında da bilgi vermesi nedeniyle serum albumin PT ' dan daha önemlidir.

Safra pigmentleri ;"hem" yapısının enzimatik parçalanmasından meydana gelen ve başlıcaları bilirubin , ürobilin ve sterkobilin olan moleküllerdir.İnce barsakta bakterilerce direkt bilirubin ürobilinojene dönüştürülür.Bu , idrarla atılabileceği gibi yeniden kc de bilirubine de çevrilebilir.

İdrarda ürobilinojenin artması hemolitik hastalıklarda , hepatosellüler yetmezlikte ve alkolik kc hastalıklarında görülür.Viral hepatitlerde erken devrede idrarda ürobilinojenin varlığı hasarın ağırlığını gösterir.Kolestatik sarılıklarda uzun süre idrarda çıkmaması ise malign hastalıklardan kaynaklanan tam tıkanıklığı gösterir. Oysa taş gibi obstruksiyonun tam olmadığı hastalıklarda intermittant ürobilinojenüri görülür. Camcı macunu gibi tanımlanan akolik gaita varlığı safranın barsağa akmadığını gösterir.

Aminoasit Metabolizması
Diyetten ve dokuların yıkımından gelen aminoasitler karaciğere ulaşır.Bazıları burada **transamine** , bazılarıda ketoasitlere **deamine** edilir ; daha sonra da TCA siklusu ile metabolize edilirler.Diğer bir kısmı da amonyum ve üre ye metabolize edilir. (İntestinden emilen aa' ler özellikle aromatik olanlar kc de deaminasyona uğrayarak üre siklusuna katılıp metabolize olurlar.Dallı zincirli aa' ler ise üre siklusuna girmezler ve metabolizmaları daha çok kas dokusunda olur.)

Kronik kc hastalığında üre sentezi oldukça azalmıştır.Bununla beraber deneysel olarak bu mekanizmanın anlamlı şekilde bozulabilmesi için karaciğerin % 85 ' inin çıkarılması gerekir.(Kan ve üriner' aa düzeylerinde anlamlı artış olabilmesi için.). Genel veya selektif aminoasitüri hepatosellüler hastalığın bir özelliğidir. Şiddetli kc hastalığı olan hastalarda olağan tablo **aromatik aa'** lerden bir veya ikisinin plasma konsantrasyonunda (tirozin ve fenilalanin) metionin ile birlikte artma ; valin , lösin ve izolösin gibi **dallı aa'** lerde azalmadır.

Değişiklikler ;
* bozulmuş hepatik fonsiyon ,
* kanın portosistemik şantı ,
* hiperinsulinemi ve
* hiperglukagonemi ile açıklanabilir.

Minimal kc hastalığına sahip hastalar muhtemelen artmış kollagen üretimini yansıtan plazma prolininde azalma gösterebilirler. Dallı aa' ler ile aromatik aa' lerin oranında hastaların hepatik ensefalopatiye sahip olup olmamasına göre herhangi bir farklılık yoktur. Fulminan hepatitte genel olarak belirgin aminoasitüri (özellikle sistin ve tirozin) vardır ve bu kötü prognozu gösterir.

Kan Amonyak Düzeyi
Protein tabiatındaki maddelerden gelen amin grupları kc 'de üre siklusu içinde üreye dönüşürler.Bu siklus sadece hepatositlerde vardır.Dolayısıyla amonyağın atılımı kc dışında başka bir organla yapılmaz. Yükselmesi son dönem sirozun varlığını , aşırı kollateral gelişimini ve akut masif hücre nekrozunu gösterir. Amonyak artımı ile hepatik ensefalopati arasında sıkı bir ilişki vardır ve olguların yaklaşık % 90 'ında kan amonyak düzeyi yüksektir.

Plazma Proteinleri
Hepatositler tarafından üretilen plasma proteinleri ER' a bağlı poliribozomlarda sentezlenir ve buradan plazmaya salınır.Konsantrasyonlarındaki düşme hepatik sentezdeki azalmayı yansıtır. Hepatositler ; albumin , fibrinojen , alfa-1 antitripsin , haptoglobulin , seruloplazmin, transferrin ve protrombin yapar.

Kc de üretilen proteinlerin bazıları **akut faz reaktanı'** dır ve inflamasyon gibi doku hasarına cevaben artabilirler.Bunlar ; fibrinojen , haptoglobulin , alfa-1 antitripsin kompleman-3, ve seruloplazmindir. Akut faz cevabı hepatosellüler hasara rağmen serum konsantrasyonlarında artış şeklinde meydana gelebilir. Bunun mekanizması komplekstir.Sitokinler burada rol oynar.(IL 1,6 ; TNF-alfa). Sitokinler sadece akut faz proteinlerinin üretimini stimule etmekle kalmaz , fakat aynı zamanda albumin , transferrin ve diğer proteinlerin sentezini inhibe edebilirler.

Normal kc günde 10 gram albumin sentez eder , halbuki sirozda bu miktar sadece 4 gramdır.Kc hastalığında serum albumin konsantrasyonundaki düşme yavaştır.(Albuminin yarılanma ömrü nedeniyle.Ortalama 17-22 gün).Bu nedenle fulminan kc yetmezlikli hasta normal serum albumin değerlerine sahipken ölebilir.Dekompanse kc sirozunda düşük değerler beklenir.

Alfa-1 antitripsin eksikliği genetik olarak belirlenir.

Haptoglobulin' in düşük düzeyleri şiddetli hepatosellüler hastalıkta ve hemolitik krizlerde görülür.

Seruloplazmin bakır ihtiva eden plazma proteinidir.Wison hastalığı için heterozigot olanların % 10 unda , homozigot olanların % 95 inde düşüktür.Kronik hepatitlerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir.(Bununla beraber şiddetli dekompanse sirozda Wilson olmaksızın düşük değerler bulunabilir.)(Gebelikte , östrojen tedavisini takiben ve büyük safra kanalı obstruksiyonlarında artmış değerler bulunabilir.)

Transferrin demir taşıyan bir proteindir , sirozda düzeyleri azalabilir.
Kompleman-3 sirozda azalma eğilimi gösterir.Kronik hepatitte normal , kompanse primer bilier sirozda artmıştır.Düşük değerler hepatik sentezdeki azalmayı yansıtır; uzamış PT ve azalmış serum albumin konsantrasyonuyla korelasyon gösterir.

Alfa-fetoprotein fötal yaşamda 12-16. haftalarda max.seviyeye ulaşan normal bir plazma ptoteinidir.Doğumdan birkaç hafta sonra sirkülasyondan kaybolur , fakat primer kc kanserli hastalarda kanda tekrar ortaya çıkar.(Over ve testislerin embriyonik tümörlerinde ve embriyonik hepatoblastomada, gastrointestinal kanal karsinomalarında -karaciğere sekonder- artmış değerler bulunabilir.)

HBsAg negatif kronik hepatitlerde ve akut viral hepatitlerde muhtemelen hepatosellüler rejenerasyonu göstermesi bakımından artmış alfa-fetoprotein değerleri bulunabilir.Bununla beraber çok yüksek değerler primer kc kanserini düşündürmelidir.HBsAg pozitif hastalarda artmış değerler hepatosellüler kanser gelişmesinin bir göstergesi olabilir.

İmmunglobulinler (IgA , IgG ve IgM) lenfoid sistemin B hücreleri tarafından sentez edilir.IgA alkolik sirozda belirgin olarak artmıştır , fakat primer bilier ve kriptojenik sirozda da artış vardır.
Aktif inflamasyonlu kronik hepatitte ve kriptojenik sirozda IgG, IgM ve daha az oranda da IgA artmış olabilir. Otoimmun hepatitte yükselmiş olan IgG düzeyleri kortikosteroid tedavisi ile düşer.
IgM primer bilier sirozda belirgin olarak artmıştır.(viral hepatit ve sirozda daha az artış vardır.) Artış şekilleri (paternleri) herhangi bir hastalık için diagnostik değil , fakat diğer verileri destekleyerek tanının konmasına yardımcı olur.

Karbohidrat Metabolizması
Kc glukoz metabolizmasında rol oynayan en önemli organdır.Burada glikojen sentezlenir , yıkılır (**glukojenezis** , **glukojenolizis**) , ya da glukoz yeniden sentezlenir (**glukoneogenezis**) ,daha küçük parçalara ayrılabilir (**glukolizis**).Bu reaksiyonlarda insulin , glukagon , katekolamin ve büyüme hormonu gibi birçok hormon rol oynar.

Sirozda en çok glukoz regülasyonu bozulmuştur.Azalmış hepatik glukoz tutulumu , azalmış hepatik glikojen sentezi , insuline karşı hepatik ve periferal direnç , portal sistemik şantlar nedeniyle **hiperglisemi** görülür.Diğer yandan **hipoglisemi** glukoneugenezisin azalması , hepatik glikojenin azalması , glukagona hepatik direncin artması , oral alımın iyi olmaması ve şantlarla olan hiperglisemiye sekonder hiperinsulinemiye sekonder gelişebilir.

Açlıkta sirozlu hastalarda hepatik glukoz salınımının bozulması veya kc de glikojen rezervinin azalması nedeni ile kh' lardan enerji sağlanması azalmıştır (sirozda% 2 , normal kontrollerde % 38) ve bu yağ metabolizmasından sağlanır.(sirozda % 86 , kontrol grubunda % 45).

Kronik kc hastalarında glukoza karşı intolerans vardır.Bundan sorumlu olan insulin azlığından ziyade insuline dirençtir.İşlev gören hepatosit sayısı az olduğundan karaciğere gelen glukozunun metabolize edilememesi de söz konusu olabilir. Bu etkilerin net sonucu son dönem sirozda hipoglisemi yönündedir.