

# Akut Viral Hepatitli Hastalarda Akut Faz Proteinlerinin Durumu ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

## EVALUATION OF ACUTE PHASE PROTEINS IN PATENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS AND HEALTHY CONTROL SUBJECTS

Cahit Bekir KAYHAN\*, Mehmet A. TAŞYARAN\*\*, M. Sait KELEŞ\*\*\*, Şerafettin YILMAZ\*\*\*\*

\* Uz.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

\*\* Doç.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

\*\*\* Yrd.Doç.Dr.,Doç.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

\*\*\*\* Prof.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, ERZURUM

### Özet

Fakültemiz Klinik Bakteriyojoloji ve enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalına akut viral hepatit tanısı ile yatan 50 hastada akut faz proteinleri (ALB, PAB, AAT, HAP, CER, TRF, C3, FIB, CRP) ile karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, LDH, GGT) hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde incelendi ve sonuçlar 20 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı.

AST, ALT, GGT ve LDH düzeyleri ticari killer kullanılarak Hitachi 717 otoanalizör cihazı ile ALB, PAB, AAT, AAG, HAP, CER, TRF, C3, FIB ve CRP düzeyleri ticari kitler kullanılarak nefelometrik yöntemle Beckman Array® 360 protein sistem otoanalizör cihazında, FIB düzeyleri ise ticari killerle STA compact® cihazında kantitatif yöntem ile saptandı. Sonuçların istatistiksel analizinde students t ve lineer korelasyon testi kullanıldı.

Hastalığın başlangıç döneminde araştırılan AST, ALT, LDH, GGT, PAB, AAT ve C3 değerlerinde, hastalığın iyileşme dönemi ve kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenirken ( $p<0.0001$ ); yine aynı dönemlerdeki FIB ve HAP düzeyleri arasında daha az oranda istatistiksel fark saptandı ( $p<0.05$ ). ALB değerlerinde hastalığın başlangıç dönemiyle kontrol grubu arasında, CRP değerlerinde ise hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemleri arasında düşük düzeyde anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). CER, TRF ve AAG değerlerinde çalışma grupları arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hastalığın başlangıç dönemindeki PAB değerindeki düşüklük ile ALT düzeyindeki yükseklik arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak akut faz yanıtı esnasında değerlerinde değişim saptanan proteinlerden, öncelikle PAB, AAT, C3 olmak üzere FIB ve HAP düzeylerinin araştırılmasının akut karaciğer hastalarının tanınmasına yardım edebileceği kanıtına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut viral hepatit, Akut faz proteinleri, Karaciğer fonksiyon testleri.

TKlin Gastroenterohepatoloji 1999, 10:51-57

Geliş Tarihi: 01.05.1998

Yazışma Adresi: Dr.Cahit Bekir KAYHAN  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyojoloji ve  
İnfeksiyon Hastalıkları AD, ERZURUM

### Summary

Acute phase proteins (ALB, PAB, AAT, HAP, CER, TRF, C3, FIB, CRP) and liver function tests (AST, ALT, LDH, GGT) were studied in 50 patients with acute viral hepatitis admitted to Department of Clinical Bacteriology and Infectious Diseases, Research Hospital Ataturk University. At the beginning and recovery periods and these parameters were compared with those of 20 healthy control subjects.

AST, ALT, GGT and LDH levels were measured with commercially available kits in an autoanalyzer (Hitachi 717), ALB, PAB, ATT, AAG, HAP, CER, TRF, C3, FIB, and CRP levels were measured with a nephelometer (Beckman Array® 360 system autoanalyzer). FIB levels were detected quantitatively with a commercially available kit (STA Compact®). For statistical analysis, students' "t" test and Linear regression tests were used.

AST, ALT, LDH, GGT, PAB, AAT and C3 values measured at the beginning of the disease were found to be significantly different compared to the values of recovery period and those of controls ( $p<0.001$ ). Additionally, weak significant differences were found among the above groups in terms of FIB and HAP ( $p<0.05$ ). While, ALB levels were found to be lower in the beginning period than those of controls ( $p<0.05$ ), there were differences in CRP values between the beginning and recovery period ( $p<0.05$ ). No difference was detected between the groups with respect to CER, TRF and AAG ( $p>0.05$ ). A positive correlation was determined between ALT and PAB in the beginning period of the disease ( $p<0.05$ ).

As a result it was concluded that, among the proteins which show alterations in level during acute phase response, evaluation of levels of PAB, AAT, C3, FIB and HAP (PAB, AAT, C3 being in Priority) may be helpful in the diagnosis of acute liver disease.

Key Words: Acute viral hepatitis, Acute phase proteins, Liver function tests

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:51-57

Akut faz yanıtı (AFY), hormon ve benzeri polipeptid aracılardan sentezlenmesi ile başlayan, organizmada inflammatuar ve noninflammatuar (travma, malignite vb.) olaylara bağlı olarak ortaya çıkan savunmaya yönelik bir tür konakçı yanıtıdır. Bu yanıt sırasında hematolojik, immünolojik ve endokrinolojik çeşitli olayların yanısıra, karaciğerin başta protein metabolizması olmak üzere bazı fonksiyonlarında değişiklikler gözlenir (1,2).

AFY sırasında karaciğerde sentez edilen akut faz proteinleri (AFP)'nin kinetik değişimlerinin izlenmesi onlardan birer hastalık göstergesi olarak nasıl yararlanmamız gerektiği konusunda kazanımlar sağlamamıza neden olmaktadır (3). Bilindiği üzere akut viral hepatit (AVH) karaciğer fonksiyonlarını bozan ve akut inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (4). Değişik mekanizmalarla organizmanın non-spesifik savunmasına katılan AFP "Albumin (ALB), Prealbumin (PAB), Alfa-1-antitripsin (AAT), Alfa-1-asit glikoprotein (AAG), Haptoglobulin (HAP), Seruloplazmin (CER), Transferrin (TRF), Kompleman-3 (C3), Fibrinojen (FIB), C-Reaktif protein (CRP)"leri doku hasarına erken yanıt olarak serumda artar veya azalır (1,5).

AVH'li hastaların başlangıç, iyileşme dönemleri ile kontrol grubunda AFP'lerinin düzeylerindeki değişiklikler araştırılarak, karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi edinmemize katkıda bulunabileceği amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı 2.12.1995 ile 19.11.1996 tarihleri arasında yatan, anamnez, klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile AVH tanısı konan 50 hasta ile 20 sağlıklı kontrol olgusu çalışma kapsamına alındı.

Hastaların hastaneye kabul edildikleri gün hastalığın başlangıç ve hastaneden taburcu edildikleri iyileşme dönemlerinde olmak üzere iki kez, kontrol grubundan bir kez kan örnekleri alınarak AST, ALT, GGT ve LDH düzeyleri ticari kitler kullanılarak Hitachi 717 otoanalizör cihazı ile, ALB,

PAB, AAT, AAG, HAP, CER, TRF, C3, FIB ve CRP düzeyleri ticari kitler kullanılarak nefelometrik yöntemle Beckman Array® 360 protein system otoanalizör cihazında ve FIB düzeyleri ise ticari kitlerle STA compact® cihazında kantitatif yöntem ile saptandı. Sonuçların istatistiksel analizinde student-s t ve lineer korelasyon testi kullanıldı.

### Bulgular

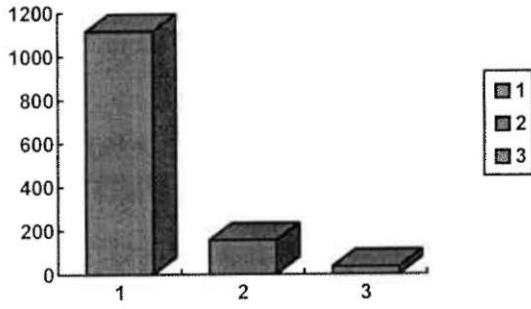
Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 32'si erkek, 18'i kadın olup, ortalama yaşları 26.9 T 19.4 yıl ve yaş aralıkları 13-54 yaş olarak bulundu. Kontrol grubunu oluşturan 20 olgunun ise 10'u erkek, 10'u kadın olup, yaş ortalamaları 21.3 yıl, yaş aralıkları 17-32 yaş olarak saptandı.

Hastalığın başlangıç dönemindeki AFP'lerinin ve karaciğer enzimlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 1'de, aynı testlerin hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde elde edilen sonuçların karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalığın başlangıç döneminde alınan kan örneklerinde AST, ALT, LDH, GGT, PAB, AAT ve

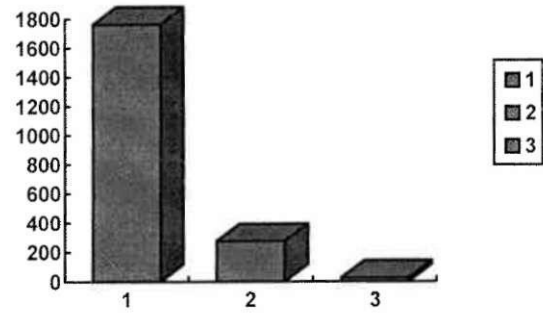
**Tablo 1.** AVH'in başlangıç dönemi ile kontrol grubundaki AFP'leri ve karaciğer enzimlerin serum düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
AST (U/L)	1116± 725	35.5 ±8.7	< 0.001
ALT (U/L)	1764 ± 964	26.9 ± 6.2	< 0.001
LDH (U/L)	521± 247	327.2 ± 75.7	< 0.001
GGT (U/L)	216 ±,156	35.2 ± 13.4	< 0.001
ALB (mg/dl)	3899 ±449	4199 ±471	< 0.05
PAB (mg/dl)	13.4 ±4.6	31.6 ± 6.2	< 0.001
AAT (mg/dl)	247.1± 52.4	185.5 ± 36.6	< 0.001
AAG (mg/dl)	85.3 ± 31.5	97.9 ± 32.4	> 0.05
HAP (mg/dl)	60.5 ±47.4	86.2 ± 38.6	< 0.05
CER (mg/dl)	52.8 ± 13	50.1 ± 7.8	> 0.05
TRF (mg/dl)	303.8 ±85.3	307.1 ± 37.7	> 0.05
C3 (mg/dl)	120.8 ± 36.9	165.8 ± 35	< 0.001
FIB (mg/dl)	217.3 ± 66.6	249.8±48.1	< 0.05
CRP (mg/dl)	0.85 ± 0.3	0.72 ±0.3	> 0.05



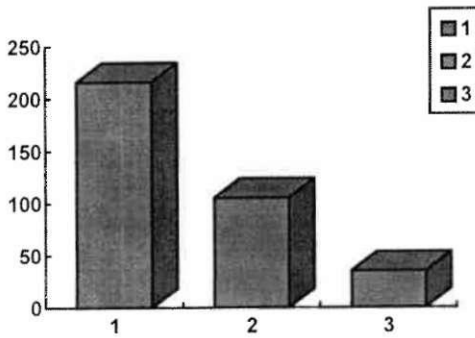
Şekil 1.

- 1.Hasta grubunun başlangıç döneminin AST ortalaması
- 2.Hasta grubunun iyileşme döneminin AST ortalaması
- 3.Kontrol grubunun AST ortalaması



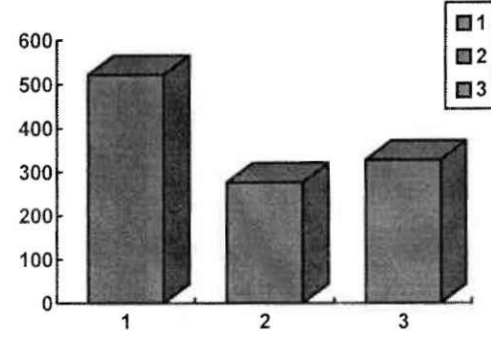
Şekil 2.

- 1.Hasta grubunun başlangıç döneminin ALT ortalaması
- 2.Hasta grubunun iyileşme döneminin ALT ortalaması
- 3.Kontrol grubunun ALT ortalaması



Şekil 3.

- 1.Hasta grubunun başlangıç döneminin GGT ortalaması
- 2.Hasta grubunun iyileşme döneminin GGT ortalaması
- 3.Kontrol grubunun GGT ortalaması



Şekil 4.

- 1.Hasta grubunun başlangıç döneminin LDH ortalaması
- 2.Hasta grubunun iyileşme döneminin LDH ortalaması
- 3.Kontrol grubunun LDH ortalaması

C3'ün ortalama değerleri ile kontrol grubunda bakılan aynı parametrelerin ortalama değerleri arasında (bütün parametreler için  $p < 0.001$ ). İstatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu Şekil 1-7'lerin incelenmesinde görülmektedir. Yine hastalığın başlangıç dönemi ve kontrol grubunda çalışılan FIB, HAP ve ALB'in ortalama değerleri arasında (bütün parametreler için  $< 0.05$ ) istatistiksel olarak kısmen anlamlı fark varken (Şekil 8); Serum TRF, AAG, CER ve CRP düzeyleri arasında (bütün parametreler için  $p > 0.05$ ) istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 1).

AVH'li olguların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde alınan kan örneklerinde çalışılan AST, ALT,

LDH, GGT, PAB, AAT ve C3'ün serum düzeyleri arasında (bütün parametreler için  $p < 0.001$ ) önemli farkın olduğu Şekil 1-7'lerin incelenmesinde görülmektedir. Hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde bakılan FIB, HAP ve CRP'nin ortalama değerleri arasında (bütün parametreler için  $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak farkın az olduğu (Şekil 8); ALB, TRF, AAG ve CER'in ortalama değerleri arasında (bütün parametreler için  $p > 0.05$ ) anlamlı istatistiksel farkın olmadığı saptandı (Tablo 2).

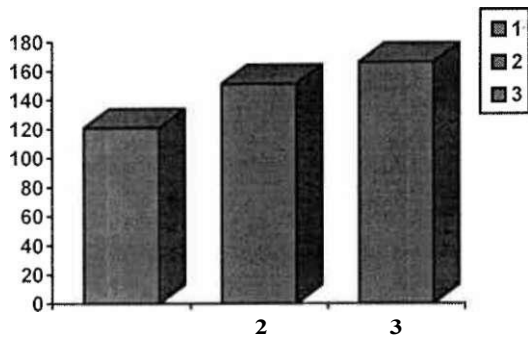
Hastalığın başlangıç dönemindeki ortalama PAB değerinin düşüklüğü ile ortalama ALT değerindeki yükseklik arasında anlamlı korelasyon saptamamıza rağmen ( $p < 0.05$ ), hastalığın başlangıç

**Tablo 2.** Hastalığın başlangıç ile iyileşme dönemlerindeki AFP'leri ve karaciğer enzimlerinin serum düzeyleri

	Başlangıç Dönemi	İyileşme Dönemi	p Değeri
AST (U/L)	1116 ± 725	157 ± 108	< 0.001
ALT (U/L)	1764 ± 964	276 ± 142	< 0.001
LDH (U/L)	521 ± 247	276 ± 51.5	< 0.001
GGT (U/L)	216 ± 156	105.4 ± 72.5	< 0.001
ALB (mg/dl)	3899 ± 449	3984 ± 41	> 0.05
PAB (mg/dl)	13.4 ± 4.6	25.0 ± 6.7	< 0.001
AAT (mg/dl)	247.1 ± 52.4	196 ± 47.3	< 0.001
AAG (mg/dl)	85.3 ± 31.5	78.3 ± 28.9	> 0.05
HAP (mg/dl)	60.5 ± 47.4	78.6 ± 42.1	< 0.05
CER (mg/dl)	52.8 ± 13	52.3 ± 13	> 0.05
TRF (mg/dl)	303.8 ± 85.3	307.1 ± 37.7	> 0.05
C3 (mg/dl)	120.8 ± 36.9	150.9 ± 44.1	< 0.001
FIB (mg/dl)	217.3 ± 66.6	246.5 ± 52.5	< 0.05
CRP (mg/dl)	0.85 ± 0.3	0.68 ± 0.3	< 0.05

ve iyileşme dönemlerinde belirlenen diğer AFP'leri ile serum ALT düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ )

Şekil 1,2,3,4,5,6,7 ve 8'de sırası ile hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemi ile kontrol grubundaki AST,ALT,GGT,LDH,C3,PAB,AAT ve HAP düzeyleri toplu olarak gösterilmektedir. İstatistiksel farkın kısmen anlamlı ( $p < 0.05$ ) olduğu AFP'lerine örnek olarak HAP değerleri Şekil 8'de izlenmektedir.



Şekil 5.

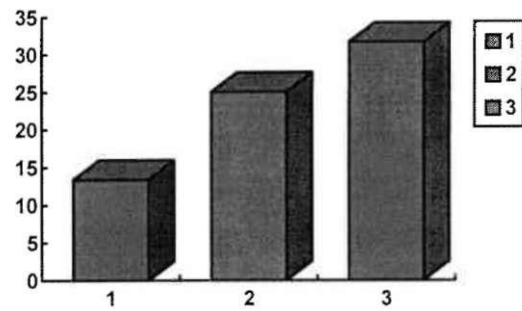
1. Hasta grubunun başlangıç döneminin C3 ortalaması
2. Hasta grubunun iyileşme döneminin C3 ortalaması
3. Kontrol grubunun C3 ortalaması

## Tartışma

Karaciğer, AVH gelişiminde dejeneratif ve sonrasında rejeneratif değişikliklere yoğun olarak uğramaktadır. Karaciğerin en önemli görevlerinden biri olan protein sentezinde oluşan değişiklikler kalıcı ve belirli olarak daha çok kronik dönemde görülmesine rağmen karaciğerin akut inflamasyonu sırasında da ortaya çıkabilir (3,6). Doku hasarına bir yanıt olarak serumda artan ya da azalan, değişik mekanizmalarla organizmanın savunmasına katılan AFP'leri karaciğerin fonksiyonları hakkında bilgi edinmemize katkıda bulunurlar (7).

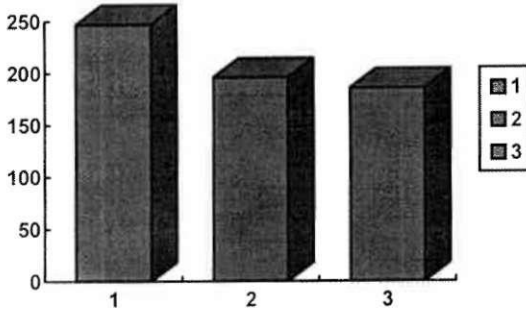
Murray ve ark (8) AVH'li 12 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada serum ALB düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değişikliklerin olmadığını bildirirken; diğer benzer bir çalışmada ALB'nin yarı ömrü uzun olduğu için AVH'li olgularda anlamlı olmayan minimal değişimler bildirilmiştir (9). Çalışmamızda ise hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemleri arasında anlamlı istatistiksel fark belirlenemezken, hastalığın başlangıç dönemindeki ALB düzeyi kontrol grubuna göre kısmen azalmış olarak saptandı. Bu durum AVH'de karaciğerin albumin yapımının önemli oranda bozulmadığını düşündürmektedir.

PAB'nin karaciğer hastalığı ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, hastaların PAB serum düzeyinin kontrol grubundakine göre düşük bulunduğu görülmektedir (9,10). Örneğin Rondana ve ark. (9) karaciğer hastalığı bulunan 100 hasta (21'i AVH'li) ile 65 sağlıklı kontrol grubunu içeren araştırmalarda PAB düzeyini, hasta grubunda kon-



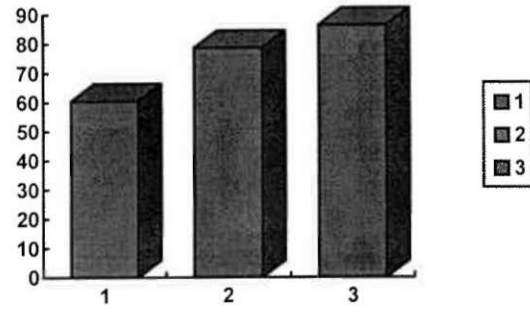
Şekil 6.

1. Hasta grubunun başlangıç döneminin PAB ortalaması
2. Hasta grubunun iyileşme döneminin PAB Ortalaması
3. Kontrol grubunun PAB ortalaması



Şekil 7.

1. Hasta grubunun başlangıç döneminin AAT ortalaması
2. Hasta grubunun iyileşme döneminin AAT ortalaması
3. Kontrol grubunun AAT ortalaması



Şekil 8.

1. Hasta grubunun başlangıç döneminin HAP ortalaması
2. Hasta grubunun iyileşme döneminin HAP ortalaması
3. Kontrol grubunun HAP ortalaması

trol grubuna oranla düşük olarak saptamışlardır. Ve akut hepatitli olgularda karaciğer fonksiyonlarını belirlemede PAB gibi yarı ömrü kısa olan plazma proteinlerinin, yarı ömrü uzun olan plazma proteinlerine göre daha iyi yansıttıklarını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da PAB'nin yarı ömrü kısa olduğu için akut hepatitlerde transaminazlardan daha duyarlı bir test olarak kullanılacağı sunulmuştur (10). Bizim çalışmamızda da bahsedilen benzer çalışmalarla uyumlu olarak hastalığın başlangıç dönemindeki PAB serum düzeyi, iyileşme ve kontrol gruplarına göre düşüktü.

Çalışmamızda hepatositler tarafından sentezlenip proteolitik enzimlerden dokuları korumak için dolaşıma salınan AAT'nin başlangıç serum düzeyleri, iyileşme ve kontrol grubu düzeylerine göre yüksek olarak saptadık. Borsotti ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada AVH'li hastalarda AAT düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine Carlson ve ark. (11) karaciğer hastalığı olan 124 hasta ile 24 sağlıklı kontrol grubunda AAT düzeyini araştırmışlar, hepatosellüler hasar ile orantılı ve AAT sentezinde artmanın bir göstergesi olarak AAT düzeyini yüksek bulmuşlardır.

AVH'li hastaların başlangıç ve iyileşme dönemleri ile kontrol grupları arasında serum AAG düzeyleri arasında anlamlı fark saptayamamıza rağmen yapılan bazı çalışmalarda değişik sonuçlar el-

de edilmiştir. Örneğin; Meliconi ve ark. (3) 45 AVH'li hastada AAG'nin serum düzeylerinde anlamlı değişiklik saptayamazken; Murray ve ark. (8) AVH'li hastalarda AAG'nin serum düzeylerinde anlamlı yükselmenin olduğunu bildirmişlerdir.

Borsotti ve ark. (6) AVH'li hastalarda yaptıkları çalışmada HAP düzeylerini hastalığın başlangıcında kontrollere göre düşük oranda saptarken; Meliconi ve ark. (3) 45 AVH'li olguda serum HAP düzeyinin normal veya hafifçe azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da serum HAP düzeyi hastalığın başlangıç döneminde, iyileşme ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak kısmen anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu durum muhtemelen karaciğer hücre nekrozu ve buna bağlı azalan hepatik sentezin sonucu olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda CER serum düzeylerinin hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemleri ile kontrol grubu arasında literatürlerle uyumlu olarak istatistiksel fark gözlenmedi (3,6).

Borsotti ve ark. (6) dört hafta süresince AVH'li 30 olguda TRF düzeylerini izlemişler, önemli bir değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada (12) TRF'nin serum düzeyinin ancak sirotik dönemde artış gösterdiği saptanırken; biz de aynı şekilde çalışma gruplarımız arasında anlamlı olmayan küçük değişimler belirledik.

Özer ve ark. (13) AVH tanısı almış 50 olguda yaptıkları çalışmada C3 ve C4'ün serum düzeylerinin azalmış olduğunu belirtmişlerdir. Karalar ve ark. (14) da kronik karaciğer hastalarında yaptıkları araştırmada, serum C3 ve C4 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Bahsedilen literatürlerle uyumlu olarak çalışmamızda da AVH'li hastalarda C3 düzeyinin, iyileşme dönemi ve kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptadık. C3'ün en önemli sentez yerinin karaciğer olmasından dolayı C3'ün serum düzeyinin azalması karaciğer hücre yıkımının bir göstergesi olarak kabul edilir. Viral antijenlerin uyardığı immun sistemin hedefi olan hepatositlerin yıkımında hızlı bir karaciğer hücre kaybı ve bunun sonucu olarak da C3 sentez hızında azalma gözlenir (15,16).

Singh ve ark. (17) AVH'li 40 olgu üzerinde çalışmışlar, bunlar arasında koma ile seyreden AVH'li olgularda fibrinojen düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşmenin olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç döneminde iyileşme ve kontrol grubuna oranla fibrinojen düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada (18) da akut hepatitli ve AST değeri 1000 U/L'den yüksek olan olgularda, kronik aktif hepatitli hastalarda fibrinojenin katabolizma hızının arttığı saptanmıştır. Ve bu değişimin primer fibrinoliz ve intravasküler koagülasyonla bağlantılı olduğu ancak bilinmeyen bazı mekanizmaların da rolünün olabileceği bildirilmiştir.

Sentez yeri karaciğer olan CRP alkole bağlı karaciğer hastalıklarında belirgin artmakla beraber, akut ve kronik hepatitlerde minimal artış göstermektedir (19). Bizim çalışmamızda ise hastalığın başlangıç döneminde iyileşme grubuna göre düşük düzeyde anlamlı değişiklik gösterirken, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı olmayan minimal değişimler tespit edilmiştir.

Sonuç olarak karaciğerin hasarı sonucu değerlerinde önemli oranda değişiklikler oluşan PAB, AAT ve C3 ile serum düzeyleri daha az anlamlı değişimler içeren ITB ve HAP'nin AVH'li hastalarda karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılabilir-

ceği oysa diğer AFP'lerinin araştırılmasının yararının bulunmadığı saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kuschner I. The acute phase reactants. In: Kelley W, Harris E, Ruddy S eds. Textbook of Rheumatology. 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 653-64.
2. Yenen OŞ. İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları. Çalangu, Eraksoy, Özüt, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları '90-91'. İstanbul: Yüce Yayınları, 1990:20-42.
3. Meliconi R, Parracino O, Facchini A, et al. Serum protease inhibitors in acute viral hepatitis. Ric Clin Lab 1987; 17: 53-9.
4. Ockner Rk. Acute Viral hepatitis. In: Wygaarden JB, Smith LH, Benet JC, eds. Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 763-71.
5. Kılıçturgay K. İmmünoloji Giriş. İstanbul: Güneş ve Nobel Kitabevleri. 1994: 127-43.
6. Borsotti M, De Philippis C, Leoncini F, et al. Changes in the serum protein picture in viral hepatitis. II. Evaluation of the proteins in the acute phase. Quad sclave Diagn 1980; 16: 385-401.
7. Ökten A. Hepatobilier Sistem hastalıklarında tanı yöntemleri. Büyükoztürk K, editör. İç hastalıkları. İstanbul :Nobel Tıp Kitabevleri, 1992: 803-11.
8. Murray - Lyon IM, Williams R. Quantitative immunoelectrophoresis of plasma protein in acute viral hepatitis, extrahepatic biliary obstruction, primary biliary cirrhosis and idiopathic haemochromatosis. Clinica Chimica Acta 1974; 30-38.
9. Rondona M, Milana L, Merkel C, eds. Value of prealbumin plasma levels as liver test. Digestion 1987; 37: 72-8.
10. Çakaloğlu Y, Ökten A, Tözün N, Sivas A. Akut hepatitlerde "serum prealbumin" in karaciğer fonksiyon testi olarak değerlendirilmesi. VI. Gastroenteroloji Kongresi; 1985; Program ve Kongre Kitabı, 344-8.
11. Carlson J, Eriksson S. Alfa - 1 antitripsin and other acute phase reactants in liver disease. Acta Med. Scand 1980; 207:79-83.
12. Meliconi R, Parracino O, Facchini A, et al. Acute phase proteins in chronic and malignant liver disease. Liver 1988; 8 (2): 65-74.
13. Özer TF, Barut A, İnal A, Hacıbektaşoğlu A. Akut viral hepatitlerde serum kompleman C3 ve C4 düzeyleri. Mikrobiyoloji Bülteni 1992; 26:314-9.
14. Karalar Y M, Karaeren N, Alper A. Karaciğer hastalarında kompleman ve immünglobulin düzeyleri. Gastroenteroloji 1993; 4: 422-8.
15. Charlesworth JA, Lawrence S, Worsdall PA. Acute hepatitis significance of changes in complement components. Clin Exp Immunol 1984; 57:257: 64.

16. Ellison RT, Horsburg RJ, Curd J. Complement levels in patients with hepatic dysfunction. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 231-5.
17. Singh MM, Hazra DK, Agarwal N, et al. A study of disseminated intravascular coagulopathy in hepatic coma complicating acute viral hepatitis. *Angiology* 1983; 470-9.
18. Clark RD, Gazzard BG, Levis ML, et al. Fibrinogen metabolism in acute hepatitis and active chronic hepatitis. *British Journal of Hematology* 1975; 30: 95-102.
19. Krykim AA, Kadayıfçı A, Savaş MC. C-Reaktif protein: yapısı, fonksiyonları ve klinik önemi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1996; 3: 259-64.