

# Karaciğer Sirozunda Safra Asitlerinin Tanısal Değeri

DIAGNOSTIC VALUE OF BILE ACIDS IN HEPATIC CIRRHOSIS

Dr.Cemil TAŞÇIOĞLU\*, Dr.Nihal SALMAYENLİ", Dr.Kerim GÜLER\*, Dr.Ayşegül TELCİ\*\*,  
Dr.Fatih BEŞİŞİK\*\*\*, Prof.Dr.Ahmet SİVAS\*\*, Prof.Dr.Süleyman YALÇIN\*\*\*, Prof.Dr Abdülkadir KAYSI\*

İstanbul Tıp Fakültesi \*İç Hastalıkları ABD, "Klinik Biyokimya, \*\*\* Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

## ÖZET

Bu çalışma serum safra asit düzeyinin karaciğer sirozu tanısındaki yerini tanımlamak ve dekompansementasyon kriteri olarak değerini tespit etmek için yapıldı. Araştırma grubu olarak 22'si dekompanse, 8'i kompanse karaciğer sirozundan oluşan 30 karaciğer sirozu vakası incelendi. Hastalarda açlık serum safra asitleri ve karaciğer hastalığı tanısındaki çeşitli biyokimya parametrelerine bakıldı. Sonuçlar açlık serum safra asit (SSA) düzeyinin hem kompanse hem de dekompanse siroz vakalarında yüksek olduğunu, ancak iki grup arasında anlamlı bir farkın söz konusu olmadığını gösterdi.

Bulgularımız karaciğer sirozu tanısında açlık SSA düzeyinin değerli bir biyokimya parametresi olduğunu, ancak sirozda dekompansementasyon kriteri olmadığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer sirozu, Serum safra asitleri

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:172-175

Safra asitleri sağlığımızın önemli maddelerinden biridir. Karaciğer bu maddeleri kolesterolden sentezliyerek safraya sevkeder. Safra asitleri karaciğer, safra, barsak ve serumda belirli miktar ve oranda bulunmaktadır. Bu değişik kompartımanlara dağılımda ölçülür ve dinamik bir denge söz konusudur. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılan safra asitlerinin esas yapım yeri karaciğerin asli hücreleri, hepatositlerdir. Hepatositlerin endoplazmik retikulumda kolesterolün oksidasyonu sonucu iki primer safra asiti, kolik ve kenodeoksikolik asit meydana gelir. Bu primer safra asitleri yine karaciğerde

Geliş Tarihi: 9.1.1992

Kabul Tarihi: 9.3.1992

Yazışma Adresi: Dr.Cemil TAŞÇIOĞLU  
İstanbul Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD  
Çapa-İSTANBUL

## SUMMARY

This study was done to assess the diagnostic value of bile acids level in hepatic cirrhosis and to determine if it is of any value as a decompensation indicator. Thirty hepatic cirrhotic patients enrolled in the study. Twenty-two of the patients were decompensated, 8 were compensated cirrhosis. Fasting bile acid levels and various biochemical parameters were determined in the patients. Fasting bile acid levels were found to be elevated both in compensated and decompensated cirrhotic patients. But no significant difference was found between the two groups.

This findings show that fasting bile acid level is a valuable biochemical parameter supporting the diagnosis of hepatic cirrhosis but is of no value as a decompensation indicator.

**Key Words:** Hepatic cirrhosis, Serum bile acid

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:172-175

taurin ve glisin ile konjuge olur. Safraya sekrete edilen ve barsağa dökülen safra asitlerinin büyük bölümü terminal ileumdan emilir ve enterohepatik dolaşıma girer (1,2). Barsaklarda kalan safra asitleri barsak bakterilerinin tesiriyle 17 alfa-hidroksilasyon sonucu sekonder safra asitlerine dönüşür. Kolik asitten deoksikolik asit, kenodeoksikolik asitten ise litokolik asit meydana gelir. Safra asiti sentezi enterohepatik dolaşımdan karaciğere dönen safra asit miktarı ile kontrol edilir. Total serum safra asit konsantrasyonunu barsaklardan reabsorbe olan fraksiyon ile hepatik alım miktarı tayin eder (1,3). Serumdaki safra asitlerinin seviyeleri, intestinal emilimle portal kana geçen safra asitleri ile sinusoidlerden bu maddeleri çeken hepatosit fonksiyonuna tabidir. Yemek esnasında barsağa boşalan safra kesesindeki safra içeriği dolayısıyla, yemek sonrası serum safra asit düzeyleri 2-5 kat daha yüksektir. Patolojik şartlarda oluşan

porto-kaval şantlar ile hepatosit fonksiyon yetmezliği serum safra asit düzeylerinin patolojik yükselmesine sebep olur. Bu durumlarda idrara safra asitleri geçer ve safra asit düzeylerinde renal klirensin de rolü olabilir.

Hepatobilyer hastalıklarda SSA'lerinin artışı mutadır. Çeşitli karaciğer hastalıklarında pek çok primer ve sekonder safra asit değişiklikleri gözlenmiştir. Sirozda porto-sistemik şantların mevcudiyeti, karaciğer hücre kitlesinde azalma, değişik derecede intrahepatik kolestat ve anormal kolesterol ve lipoprotein metabolizması safra asit metabolizmasının bozukluğundan sorumludur (4). Bu çalışma karaciğer sirozu tanısında açlık SSA düzeyindeki değişmelerin teşhis ve prognoz yönünden değerini göstermek için yapıldı.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dahiliye kliniğinde 1990-1991 yılları arasında yatırılarak tetkik edilmiş ve karaciğer sirozu tanısı konmuş 30 hasta alınmıştır. Hastaların 17'si erkek, 13'ü kadındı. Yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 48±18).

Siroz teşhisinin morfolojik bazı, karaciğer biopsisi veya laparoskopik inceleme ile teyid edildi. Hastaların 22'si dekompanse, 8'i kompanse siroz idi. Dekompansasyon kriteri olarak asit, sarılık, ensefalopati mevcudiyeti alındı. Kontrol grubu 29 sağlıklı erişkin insandan oluştu.

Hastalarımıza çeşitli karaciğer biyokimik testleri yanında prealbumin ve açlık serum safra asiti bakıldı.

Prealbumin düzeyi Behring firmasından sağlanan radial immunodiffüzyon plakları ile (N:20-40 mg/dl), açlık serum safra asit düzeyi ise Merck firmasından sağlanan enzimatik kistler ile tayin edildi (N:0.7-5.6 µmol/L).

Protrombin zamanı koagülometrik metod ile bakıldı (N:kontrol±1").

Albumin Technicon SMA II/90 12 kanallı otomasyon cihazında BCG yöntemi ile tayin edildi (N:3.5-5.5 gr/dl)

Total bilirubin ölçümlerinde Jendrassik-Graff metodu kullanıldı (N:0.3-1.0 mg/dl).

Serum aspartat aminotransferaz (AST, GOT), alanin aminotransferaz (ALT, GPT), alkali fosfataz (AF) ve gama-glutamil transpeptidas (GGT) RA-XT seçimli otomasyon cihazında enzimatik yöntemlere göre tayin edildi. AST normali 10-40 Karmen ünitesi, ALT normali 10-40 Karmen ünitesi, AF normali 0.8-2.9 Bessey-Lowry ünitesi, GGT normali <50 µ/L.

İstatistiki analizler Student's t testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Hastalarımızdan elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile toplam hasta grubu karşılaştırıldığında prealbumin düzeyi siroz grubunda ileri derecede anlamlı olarak (p<0.001) düşük bulundu. Açlık SSA düzeyi de siroz grubunda ileri derecede anlamlı olarak (p<0.001) yüksek tespit edildi. Hem kompanse siroz hem de dekompanse siroz grubunda açlık SSA düzeyleri kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek ve anlamlı idi. Kompanse siroz grubu ile dekompanse siroz grubu karşılaştırıldığında, prealbumin dekompanse grupta anlamlı derecede (p<0.01) düşük bulunurken, açlık SSA düzeyleri iki grub arasında istatistiki anlamlı bir fark göstermedi.

**Tablo 1.** SSA, Prealbumin ve diğer karaciğer biyokimik parametrelerinin 30 hastadaki sonuçları

Vaka	SSA	Prealbumin	PZ	SGOT	SGPT	AF	GOT	Albumin	T.Bilirubin
1	100	3	U <sup>N</sup>	44	47	2.5	22	2.5	3.01
2	30	3	U	27	16	2.9	18	2.45	2.65
3	36	8	N <sup>XX</sup>	46	24	1.6	37	2.92	1.25
4	23	6	U	38	23	1.0	15	2.36	2.10
5	13	5	U	26	16	2.5	21	2.2	4.33
6	34	10	N	54	7	1.8	48	2.61	0.85
7	65	4	U	51	26	2.6	43	2.62	2.90
8	96	3	U	48	13	1.6	11	2.45	4.10
9	34	12	N	47	20	1.6	14	3.17	2.25
10	97	8	U	50	37	5.0	60	2.00	1.55
11	40	10	N	64	48	1.4	32	3.42	2.85
12	34	8	N	52	20	1.4	13	3.46	1.25
13	30	10	N	64	35	2.5	14	2.26	2.65
14	26	15	N	44	31	1.6	18	3.70	2.10
15	50	12	K	40	43	2.4	17	3.22	1.00
16	66	10	H	58	49	2.6	60	2.47	2.15
17	70	8	N	30	21	1.7	40	2.27	0.30
18	65	6	H	46	11	1.7	35	1.30	0.62
19	57	13	K	17	10	2.6	11	3.65	0.75
20	100	3	U	50	23	1.5	20	2.46	4.10
21	15	7	H	41	23	2.6	33	2.04	0.30
22	63	4	N	46	22	2.6	22.9	2.82	4.40
23	21	16	N	10	16	2.7	40	3.39	3.65
24	11	16	N	21	20	1.9	20	3.98	0.65
25	72	11	N	35	29	2.1	8	3.33	2.65
26	39	10	H	97	33	3.9	60	2.81	1.25
27	16	13	N	13	10	1.9	13	3.05	1.05
28	83	4	N	47	51	1.6	35	2.90	0.65
29	25	10	N	29	05	2.5	35	2.57	1.50
30	1	18	N	37	30	2.3	22	3.92	0.75

<sup>N</sup>:Normal <sup>XX</sup>:Normal

**Tablo 2.** Kompanse, dekompanse ve toplam hasta gruplarındaki sonuçlar

	SSA	Prealbumin	PZ	SGOT	SGPT	AF	GGT	Albumin	T.Bilirubin
Kompanse grub n:8	35.00±27.19	12.14±4.29	17.12±2.99	58.25±37.44	46.50±28.86	2.3±0.9	53.62±41.70	3.28±0.43	1.19±0.62
Dekompanse grub n:22	52.27±27.71	7.80±3.52	18.50±3.78	60.27±37.22	36.00±24.24	2.4±1.0	45.54±35.08	2.64±0.42	2.04±1.44
Toplam	47.66±28.33	8.92±4.13	18.13±3.59	59.73±36.64	38.80±25.47	2.5±0.9	47.70±36.39	2.81±0.50	1.82±1.632

Kontrol grubunda SSA düzeyi 4.33±2.75 mmol/L ve prealbumin düzeyi de 30.39±5.38 mg/dl olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Primer safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentez edilir ve safraya sekrete edilir. Safra asidi sentezi enterohepatik sirkülasyondan karaciğere dönen safra asit miktarı ile kontrol edilir (1,2,5,6). Çeşitli karaciğer hastalıklarında primer ve sekonder safra asit metabolizması bozukluğu görülmüştür. Karaciğer hücre ölümü, fonksiyonel parenkim kitlesinin azalması safra asitlerinin hepatic alımının bozulmasından, safra asitlerinin sentezinin ve konjugasyonunun azalmasından sorumludur (4). Safra asitlerinin hepatic alımının azalması karaciğer kan akımının azalmasına da bağlıdır (7).

Hepatobiller hastalarda SSA düzeyi artar. Safra asitlerinin serum düzeyi hepatic hasara, ekskresyon fonksiyonuna ve porto-sistemik santiara bağlıdır (1,5,6). Total SSA konsantrasyonunun barsaklardan reabsorbe olan fraksiyon ile hepatic alım miktarı tayin eder. Periferik safra asit seviyesinin regülasyonunda intestinal yük hepatic ekstraksiyondan daha önemlidir (3,5,6).

Karaciğer sirozunda açlık SSA düzeyi artar. Bu artış porto-sistemik santiara, safra asitlerinin hepatic alımının azalmasına bağlıdır (3,4,5,7,8). Sirozda serum ve idrarda bulunan safra asitlerinin önemli miktarı sülfatlanmış haldedir. Total safra asit gölü kronik karaciğer hastalarında normallerin yarısı kadardır ve primer safra asitlerinin yapımının azalmasından dolayıdır. Sirotik hastalarda sekonder safra asit metabolizmasında da belirgin değişiklikler olur (4).

Kronik karaciğer hastalığında açlık SSA düzeyi normal olduğu zaman postprandial SSA düzeyi artmış olabilir. Standart bir yemekten sonra SSA düzeyi değişken olarak bulunabilir. Bu safra kesesi motilitesine, enterohepatik sirkülasyona ve karaciğer hastalığının mevcudiyetine bağlıdır (3).

Çalışmamızda toplam hasta grubunda açlık SSA düzeyi ileri derecede anlamlı olarak ( $p<0.001$ ) yüksek bulundu. Açlık SSA düzeyi artışı dekompanse grub ile kompanse grub arasında istatistik olarak anlamlı bir fark göstermedi. Bu sonuca göre açlık SSA düzeyi karaciğer sirozunun dekompanseasyonunu gösteren bioşimik bir test olarak kullanılmamalıdır.

Karaciğer sirozunda kullanılan pek çok bioşimik test arasında prealbumin en yüksek spesifiteye sahiptir ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinden daha hassas olarak gösterilmiştir (9,10,11). Bir grub araştırıcı ise SSA düzeyinin karaciğer sirozu tanısında diğer rutin karaciğer testlerine göre değerli olmadığını bildirmişti (12,13). Çalışmamızda ise açlık SSA düzeyi kronik karaciğer hastalığında bioşimik test olarak kullanılan albumin, SGOT, AF ve protrombin zamanı (PZ) gibi testlere üstünlük göstermektedir.

Yapılan başka bir çalışmada karaciğer yağlanması olan hastalarda da SSA düzeyleri kontrol g

göre farklılık göstermiş, ancak ciddi karaciğer hastalıklarında SSA düzeyi artmış olarak bulunmuştur (7,8). Akut hepatitte SSA düzeyi ve sülfatlanmış safra asitlerinin idrarla ekskresyonu artar. Kronik aktif hepatitte de safra asitlerinin karaciğer alımının bozulmasından ve İntrahepatik kolestazdan dolayı SSA düzeyi yüksek bulunur. Kronik aktif hepatitin alevlenmesinde rutin karaciğer enzimlerinden önce SSA miktarı artar. Kolestazda ve primer biller sirozda da SSA seviyesi yüksektir.

Çalışmamızda hem prealbumin, hem de açlık SSA düzeyi tüm hastalarda patolojik değerlerde bulundu. Prealbumindeki azalma ve açlık SSA düzeyindeki artma istatistik olarak ileri derecede anlamlı ( $p<0.001$ ) idi. Bu sonuca göre karaciğer sirozu tanısında da açlık SSA düzeyinin prealbumin kadar değerli olduğu kabul edilebilir.

Sonuç olarak; karaciğer sirozunun tanısında kullanılan pek çok bioşimik parametre arasında açlık SSA düzeyinin de karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılması doğrudur. Ancak, karaciğerin diğer bioşimik parametrelerinin hemen hepsinde olduğu gibi, SSA'nin patolojik düzeyleri herhangi bir karaciğer hastalığı için spesifik değildir. Genel olarak karaciğerin bioşimik fonksiyonel yetmezliğini gösteren SSA'nin dekompanse sirozu kompanse olandan ayırmada da yardımcı olamadığını söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. William GM, Hardison MD. Bile Salts and the Liver, in Progress in Liver Diseases. Popper Hans et all (eds). Grune and Stratton, INC. 1972; 4:83-95.
2. Farkkila M, Miettinen AT. Lipid Metabolism in Bile Acid Malabsorption. Ann Med 1990; 22:5.
3. Greenfield SM, Soloway RD, Carithers RL, Soper K, Silva de Barros SG, Balistreri WF. Evaluation of Postprandial Serum Bile Acid Response as a Test of Hepatic Function. Digestive Disease and Sciences 1986; 31(8):785.
4. Vlaccevic ZR, Heuman DM, Hyleman PB. Physiology and Pathophysiology of Enterohepatic Circulation of Bile Acids, in Hepatology A textbook of liver disease. Zakim D, Boyer TD et all (eds). WB Saunders Company 1990; 341-77.
5. Ansaka M, Ansaka O, Nittono H, Obinata K, Nnjima S, Yabuta K, Suzuki F, Yanagawa S. Conjugating ability of bile acids in hepatic failure. Acta Pediatr Scand 1986; 75:875.
6. Sherlock S. Assessment of Liver function, in Disease of the Liver and Biliary System. Blackwell Scientific Publications 1989; 19-35.
7. Tarantino G, Cambri S, Ferrara A, Marzano M, Liberti A, Vellone G, Ciccirelli AF. Serum concentration of bile acids and portal hypertension in cirrhotic patients. Possible correlations. Riv Eur Sci Med Farmacol 1989; 11(3):195.

8. Einarsson K, Angelin B, Bjorkem I, Glaumann H. **The diagnostic value of fasting individual serum bile acids in anicteric alcoholic liver disease: relation to liver morphology.** Hepatology 1985; 5(1):108.
9. Cavanna A, Giovine G, Tappore R, Torchio M, Avagnina P, Molino G. **Diagnostic value of prealbumin and retinol-binding protein in acute and chronic liver disease.** Ris Clin Lab 1985; 15(1):71.
10. Rondana M, Milani L, Merkel C, Caregaro L, Gatta A. **Value of prealbumin plasma levels as liver test.** Digestion 1987; 37(2):72.
11. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, Sivas A. **Assessment of serum prealbumin as a liver function test.** Med Bull Istanbul 1987; 20:27.
12. Ferraris R, Colombatti G, Fiorentini MT, Carosso R, Arossa W, De la Pierre M. **Diagnostic value of serum bile acids and routine liver function tests in hepatobiliary diseases. Sensitivity, Specificity and Predictive value.** Digestive Diseases and Sciences 1983; 28(2): 129.
13. Cravetto C, Molino G, Biondi AM, Cavanna A, Avagnina P, Frediani S. **Evaluation of the diagnostic value of serum bile acid in the detection and functional assessment of liver disease.** Ann Clin Biochem 1985; 22(5):596.