

Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Yaklaşım

Volkan BAYRAKTAR¹, Arif Mansur COŞAR²

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

GİRİŞ

Karaciğer fonksiyon testleri terimi; eskilerin “galat-ı meşhur” olarak isimlendirdiği, yani herkesin yanlış-yersiz olduğunu bildiği halde alışkanlık haline geldiği için o şekilde kullanmaya devam ettiği bir terimdir. Karaciğerin fonksiyon testleri ile genellikle **alanin aminotransferaz (ALT)**, **aspartat aminotransferaz (AST)**, **alkalen fosfataz (ALP)** ve **gama glutamil transferaz (GGT)** enzimleri kastedilir. Bu enzimlerin serum seviyeleri, karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olmaktan ziyade inflamasyondan nekroza uzanan bir spektreumdaki hepatobiliyer hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu enzimlerin seviyelerini değerlendirirken yapılan ölçümün; miktar değil de enzim aktivitesi (IU/L) olduğunu unutmamak gerekir. Karaciğer metabolik aktivitesinin yani fonksiyonlarının değerlendirilmesinde esas olarak karaciğer sentez kapasitesinin bir göstergesi olan **serum albümin değeri**, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentez kapasitesini gösteren **protorombin zamanı (PT)** veya bunun bir türevi olan uluslararası normalleştirilmiş oran (**INR**: international normalized ratio) değeri ile karaciğer konjugasyon ve ekstraksiyon-itrah kapasitesinin bir göstergesi olan serum **bilirübin** değeri kullanılmaktadır.

KARACİĞER ENZİMLERİ

Karaciğer hasarının değerlendirilmesinde kullanılan enzimler şu şekilde sıralanabilir:

1. Aminotransferazlar (ALT, AST)
2. Alkalen fosfataz (ALP)
3. Gama glutamil transferaz (GGT)
4. Laktat dehidrogenaz (LDH)
5. 5'Nükleotidaz

1. Aminotransferazlar (AST, ALT): AST (aspartat aminotransferaz, eski adıyla SGOT) ve ALT (alanin aminotransferaz, eski adıyla SGPT) hepatosit hasarı sonucu kana salınan intrasellüler enzimlerdir. Bu enzimlerin kanda artışı karaciğer hasarı göstergesidir, **karaciğer fonksiyonunu göstermez**. Normal ALT seviyeleri erkekler için 29–33 IU/L, kadınlar için 19–25 IU/L arasında değişmektedir. Ayrıca en az iki büyük çalışma, eşik değerlerinin cinsiyet ve vücut kitle indeksi için ayarlanması gerektiğini ileri sürmüştür (1,2). Bu seviyelerin üzerindeki değerler karaciğerde inflamasyon yani değişik derecelerde hasar yapan bir ya da birden çok neden olduğunu gösterir (3).

AST karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyin dahil diğer organlarda da bulunur. ALT öncelikle karaciğerde bulunur ve bu nedenle hepatosellüler hasarın daha spesifik bir belirteçidir. ALT seviyeleri ayrıca abdominal yağlanma derecesi ile de koreledir (4).

- 2. Alkalen fosfataz (ALP):** Karaciğer hasarında artan alkalen fosfatazın temel kaynağı biliyer epiteldir. Biliyer epitel hasarına neden olan intra-ekstrahepatik kolestaz yapan nedenler serum ALP seviyesinde artışa neden olur. Safra kanal obstrüksiyonu ile tipik olarak yükselen ALP seviyeleri; obstrüksiyonun minimal olduğu ve serum billirubin düzeylerinin henüz yükselmediği durumlarda bile artış gösterebilir.

Serum ALP seviyesi, ağırlıklı olarak karaciğer ve kemiklerden kaynaklanır. Bunun dışında plasenta ve bağırsaklar da serum ALP seviyesine katkı sağlar. Gebelik sürecinde, plasental alkalen fosfatazın seruma salınması nedeniyle serum ALP seviyeleri yüksekliği fizyolojik olarak kabul edilir. Kan grubu O ve B olan kişilerde, yağlı bir yemekten sonra serum ALP seviyelerinde bağırsaktan kaynaklı artış olabilir. Bebekler ve küçük çocuklarda, bazen tespit edilebilir kemik veya karaciğer hastalığının yokluğunda bile osteoblastik aktiviteye bağlı olarak geçici fakat belirgin ALP yükselmeleri görülebilir (4). Diyabetes mellituslu hastalarda da ALP yükselmeleri kaydedilmiştir (5). Serum ALP seviyesinde artış olduğunda kaynağın karaciğer olduğu, ya ALP izoenzimleri ölçülerek ya da günlük pratikte genellikle yapıldığı gibi diğer kolestaz enzimlerinin (GGT gibi) eşzamanlı olarak yükselmesiyle doğrulanır (4) (Tablo 1).

Tablo 1. ALP ve GGT enzimlerinin birlikte değerlendirilmesi

ALP-GGT Durumu	Beklenen Hastalık
ALP ↑, GGT N	Kemik hasarı veya gebelik 3. trimester
GGT ↑, ALP ↑	Safra epitel hasarı, intra-ekstra hepatik kolestaz
GGT ↑, ALP N	Alkol*, ilaç, toksikasyon

*Alkol karaciğerden metabolize edilip atılırken GGT kullanılır. Aşırı alkol tüketiminde özellikle GGT artar.

Tablo 2. Alkalen fosfatazın izoenzimleri ve hastalıkları

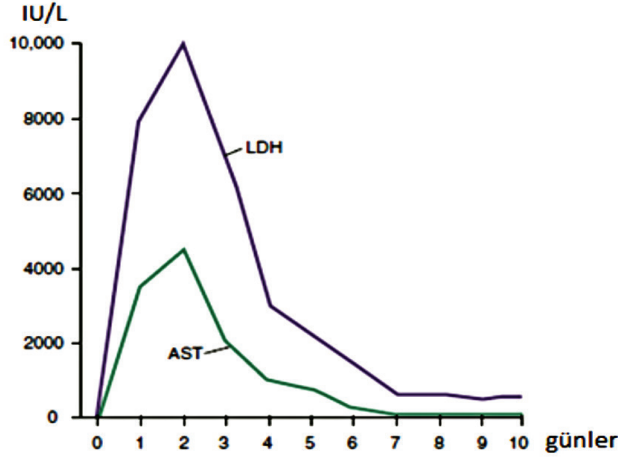
ALP İzoenzimi	Beklenen Hastalık
Karaciğer izoenzimi	Hepatik infiltrasyon, metastaz, kolelitiazis, primer biliyer kolanjit, senilite
Kemik izoenzimi	Fizyolojik, osteoblastik hastalıklar
Plasenta izoenzimi	Gebelik, maligniteler
Bağırsak izoenzimi	Kronik böbrek hastalığı, diyabet, yağlı besin tüketimi sonrası fizyolojik, intestinal lenfoma

ALP'nin karaciğer, bağırsak, kemik ya da plasenta kökenli izoenzimleri bulunmaktadır. Bu izoenzimlerdeki artışlar, kökenlere bağlı hastalıklar hakkında bilgi vermektedir (Tablo 2).

- 3. Gama glutamil transferaz (GGT):** GGT, özellikle hepatositlerde, biliyer epitel hücrelerinde ve ayrıca daha az oranda böbrek, vezikula seminalis, pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunur. Bu organlardan kaynaklanan patolojilerde serum GGT seviyeleri yükselebilir. Fenitoin ve barbitürat kullanımı da GGT yüksekliğine neden olabilen sebepler arasında sayılır. Fakat en sık kolestaz yapan nedenler GGT seviyelerinde yükselmeye neden olur. Alkol karaciğerden metabolize edilip atılırken GGT kullanılır. Aşırı alkol tüketiminde özellikle GGT artışı tipiktir. Normal term yeni doğanlarda serum GGT aktivitesi yetişkin referans aralığının üst sınırının 6-7 katıdır; fakat bu seviyeler bebek 5-7 aylık olana kadarki süreçte yetişkin seviyelerine gelmektedir (6).

- 4. Laktat dehidrogenaz (LDH):** LDH vücuttaki birçok dokuda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Serumda LDH'nin beş izoenzim formu bulunur ve bunlar çeşitli elektroforetik tekniklerle ayrılabilir (4). En yavaş göç eden bant karaciğer kökenli izoenzimi ifade eder (7,8). Bu test, karaciğer patolojileri için aminotransferazlar kadar hassas değildir ve izoenzim analizi kullanılsa bile, tanısal özgüllüğü düşüktür. Hemoliz belirteci olarak daha faydalıdır (4). Özellikle iskemik hepatiti viral hepatitten ayırt etmek için kullanılır. İskemik ve toksik hepatitlerde LDH düzeylerinde genellikle belirgin artış gözlenir (Şekil 1). Yüksek LDH değerleri aynı zamanda akut miyokard enfarktüsünün geç dönemi için de bir belirteçtir (7).

- 5. 5'Nükleotidaz:** 5'-nükleotidaz; karaciğer, bağırsak, beyin, kalp, kan damarları ve endokrin pankreasta bulunur, ancak sadece hepatobiliyer doku tarafından serum içine salınır (4). Bu test karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır.



Şekil 1. İskemik-toksik hepatit kliniğinde AST-LDH ilişkisi

KARACİĞER ENZİM YÜKSEKLİĞİNDE KLİNİK YAKLAŞIM

Karaciğer enzim yüksekliklerine yaklaşımda tüm biyokimyasal parametreler ile öykü ve fizik muayene bir bütün olarak değerlendirilmeli ve etiyoloji detaylıca irdelenmelidir. Bu değerlendirmelerde karaciğer enzimlerinin yükseklik düzeyleri etiyojinin tespiti açısından önem arz etmektedir. Karaciğer

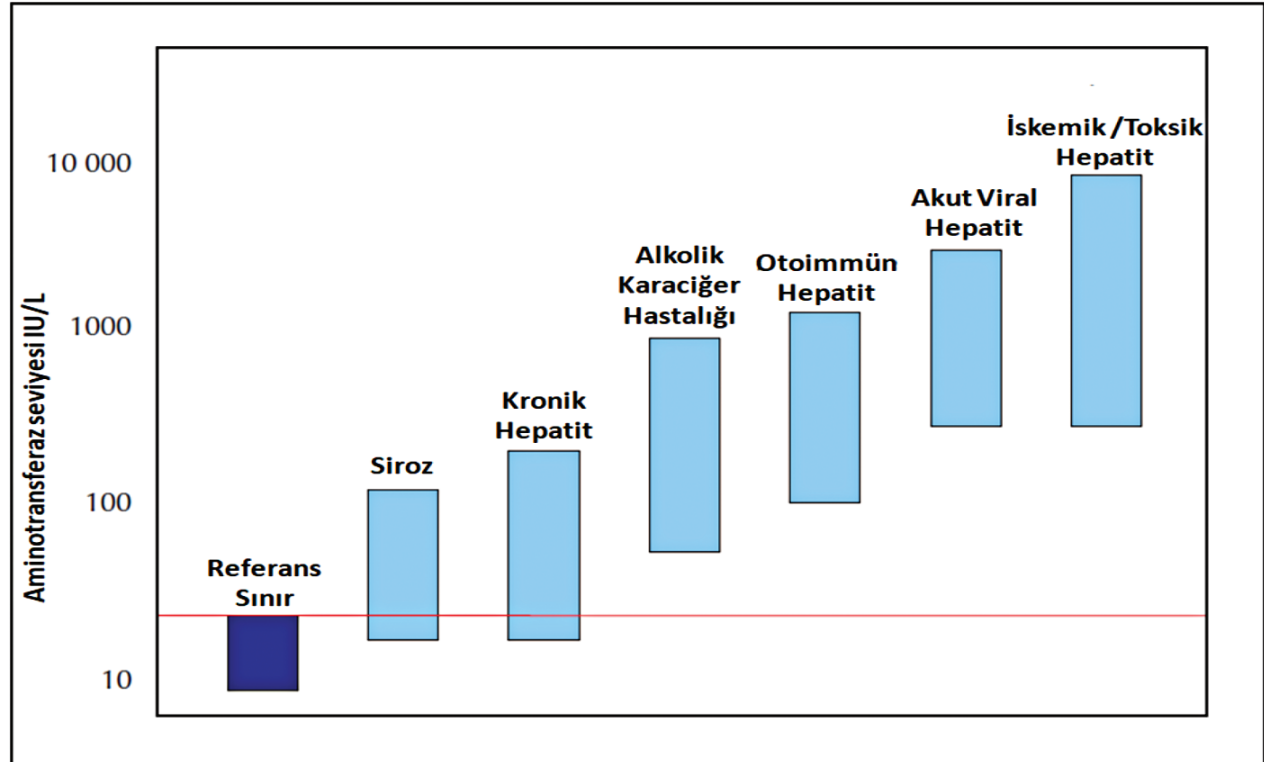
Tablo 3. Karaciğer enzim düzeylerindeki yüksekliğe göre derecelendirme

Enzim Derece	AST ve/veya ALT
Sınırdadır	<2xNÜS
Hafif	2-5xNÜS
Orta	5-15xNÜS
Ciddi	>15xNÜS
Masif	>10.000IU/l

NÜS: Normalin üst sınırı

enzim düzeylerindeki artış Amerikan Gastroenteroloji Koleji [ACG (American College of Gastroenterology)]'nin anormal karaciğer enzimlerini değerlendirme kılavuzunda sınırdadır, hafif, orta, ciddi ve masif şeklinde derecelendirilmiştir (Tablo 3).

Aminotransferaz yüksekliği olan hastada klinik tanıya yönelirken bu artışın bazı özelliklerini dikkate almak yararlıdır. Aminotransferazların normale göre ne kadar arttığı yol gösterici olabilir. Bu konuda kesin bir sınır ve kural olmamakla birlikte sık rastlanılan bazı karaciğer hastalıklarında saptanmış olan değerler Şekil 2'de gösterilmiştir. Buradan çıkarılacak pratik sonuç referans sınırlarını 10–20 kat aşan (ciddi) aminotransferaz



Şekil 2. Karaciğer enzimlerinin hastalıklardaki düzeylerine genel bakış.

Tablo 4. De Ritis oranı (AST/ALT) ve bazı hastalıklar

AST/ALT ≤1	AST/ALT >1	AST/ALT >4
Akut karaciğer hastalıkları	Siroz (nonbiliyer)	Fulminan karaciğer hastalığı
Nonalkolik steatohepatit	Alkolik hepatit (> 2-3 kat)	Wilson hastalığı
Kolestatik sarılık	İnfiltratif nedenler	
Hepatit C		

düzeylerinin daha çok viral, toksik veya iskemik hepatitlerde görüleceği, alkolik hepatit ve otoimmün hepatitlerde bu sınırın üzerinde veya altında değerlerin ölçülebileceği, kronik hepatitler veya karaciğer sirozunda ise genelde normal 1–5 kat aşan değerlerin görüldüğü ancak bütünüyle normal değerlerle karşılaşmanın da mümkün olabileceğidir.

Karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin değerlendirilmesinde; transaminazların oranı, artış hızı gibi bazı parametrelerin kullanıldığı tanısal yaklaşımlar da tanımlanmıştır. Bunlardan biri **“De Ritis oranıdır”**: 1957’de Fernando De Ritis, serum AST ve ALT seviyeleri arasındaki oranı De Ritis oranı olarak tanımlamıştır (9). Bu tanımlamada AST ve ALT arasında ilişkinin hastalıklara yansımaları analiz edilerek etiyoloji yönünden hekimleri yönlendirebilecek bazı önemli oransal bulgular tanımlanmıştır. Bu oranlardan bazıları Tablo 4’de verilmiştir.

Hem ALT hem de AST’nin serum seviyelerinin ‘akut’ viral hepatitte birkaç kat arttığı açıkça görünse de De Ritis, ALT’nin genellikle AST’den daha yüksek olduğunu tanımlayan ilk kişidir. AST/ALT oranı genellikle 1.0’ın çok altında ve tipik olarak 0.5 ile 0.7 aralığındadır (10-12).

De Ritis oranı (AST/ALT) < 1.0 olduğu durumların tipik örneği kronik viral hepatitlerdir (hepatit B ve C). Ancak özellikle fibroz ve sirozun ilerlemesi durumunda 1.0’ın biraz üzerinde olan kronik viral hepatit olguları da bulunabilir (13-15).

Kronik hepatit C’de ise artmış AST/ALT oranı, ilerlemiş fibrozis ile koreledir (16). AST/ALT oranının 1 ya da 1.09’un biraz üzerinde olması, kronik viral hepatit C’nin siroza ilerlemesinin bir öngördürücüsü olarak kabul edilir (17).

Alkolik hepatitte ise AST/ALT oranı 2’nin üzerindedir (18-20). Bunun nedeni olarak 2 faktör öne sürülmektedir. Birincisi alkoliklerde B6 vitamini eksikliği gelişmesine bağlı ALT aktivitesindeki azalmadır (21, 22). İkincisi ise karaciğerde mitokondriyal hasara bağlı mAST (Mitokondriyal AST)’nin salınmasıdır

(23). ALT sitozolik bir enzimdir, ancak AST hem sitozolde hem mitokondride bulunur. Hepatositlerde özellikle mitokondride oluşan hasar mAST’nin salınmasına yol açmaktadır.

Nonalkolik steatohepatitte ise serumda hem AST hem de ALT vücut ağırlığı ile orantılı olarak artar, ancak ALT daha çok artar (24). Artmış ALT vakalarının çoğu aşırı kilolu [vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg/m²] ve obez (BMI ≥30 kg/m²) olgulardır.

Karaciğerdeki hasarın göstergesi olan enzim yüksekliklerinin hepatosellüler (AST, ALT) ya da kolestatik (ALP, GGT) veya karışık-mikst tipte olması da tanı-ayırıcı tanı açısından önemli bilgiler sağlar. Ayrımı yapmada **“R değeri”** oldukça kullanışlı ve yararlıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nce Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyon Komitesi tarafından ilaca bağlı akut karaciğer hasarı türlerinin ayrımı için oluşturulmuştur (25). Hastada ölçülen ALT ve ALP değerlerinin, her birinin kendi normalin üst sınırı (NÜS) değerine oranlarının oranlanması ile R değeri bulunur.

$$R = \frac{ALT / ALT (NÜS)}{ALP / ALP (NÜS)}$$

R değeri ≥5 ise hepatosellüler; R değeri ≤ 2 ise kolestatik; R değeri 2-5 ise mikst tip hasarlanma olduğu şeklinde yorum yapılabilir (26-28). Buna göre olası hastalıklar Tablo 5’de özetlenmiştir (28).

Karaciğer enzimlerini değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir diğer konu enzim yüksekliğinin hızlı veya yavaş olarak gerçekleşmesidir.

Hızlı, kısa sürede gerçekleşen enzim yüksekliklerinde daha çok vasküler ve toksik nedenler düşünülmelidir. Özellikle iskemik hepatitte alta yatan neden düzeltildiğinde enzim seviyelerinde de dramatik, hızlı, günler içinde bir düzelmeye görülmektedir. Toksik hepatitte ise özellikle idiyosinkrazik tipte bu düzelmeye biraz daha geç olmakta, zaman almaktadır.

Tablo 5. R değeri (ALT/ALP) ve olası hastalıklar

R ≤ 2	R 2-5	R ≥5
Kolestatik Hasar	Mikst Tip Hasar	Hepatosellüler Hasar
Maligniteler - Pankreas maligniteleri - Kolanjiyokarsinom - Safra kesesi maligniteleri	Her iki taraftan da kombine hastalıklar	Akut Viral Hepatitler
İlaçlar - Amoksisilin klavunat - Trimetoprim sulfametaksazol - Azatiopürin - Anabolik steroidler		İlaçlar - İzoniazid - Makrolidler - Nitrofurantoin - Antiepileptikler - Nonsteroid antiinflamatuvarlar - İnhalasyon anestezikleri - Yeşil çay
Koledokolitiazis		İskemik hepatit
Sepsis		Budd Chiari Sendromu
Kalp yetmezliği		Otoimmün hepatit
Primer sklerozan kolanjit		Wilson hastalığı
Primer biliyer kolanjit		
Parenteral beslenme		

Tablo 6. Hızlı ve yavaş seyirli aminotransferaz yüksekliğiyle giden hastalıklar

Hızlı Seyir	Yavaş Seyir
İskemik hepatit	Viral hepatit
Akut biliyer obstrüksiyon	Metabolik hastalık
Fulminan hepatit	Otoimmün hepatit
Kısa yarı ömürlü ilaçlar	Uzun yarı ömürlü ilaçlar

Yavaş ve uzun sürede gerçekleşen enzim yüksekliklerinde ise daha çok viral hepatitler ve metabolik nedenler akla gelmelidir. Hızlı ve yavaş seyirli hastalıklarla ilgili örnekler Tablo 6'da özetlenmiştir.

AST ve ALT seviyelerindeki artış, normal değerlerinin 5 katını geçmediği takdirde etiyolojik açıdan değerlendirilmek üzere geniş bir tablo karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda AST veya ALT'nin hangisinin daha belirgin olduğunu saptamak etiyolojik neden açısından daha yönlendirici olacaktır (Tablo 7).

AST ve ALT; normal değerlerinin 15 katını geçtiği durumlarda ise olası etiyolojik nedenler daralmaktadır. Bu değerlerde daha çok iskemik - toksik nedenler ve viral hepatitler görülmekte iken çok daha az oranda görülen diğer etiyolojik nedenler de göz ardı edilmemelidir (Tablo 8).

Akut oluşan çok yüksek serum transaminaz değerleri durumunda en olası 3 tanı; akut viral hepatit, iskemik hepatit ve

Tablo 7. Aminotransferaz yüksekliğine göre (>NÜS x 5) yaklaşım-1

AST, ALT >5 KAT AST Belirgin	AST, ALT >5 KAT ALT Belirgin	AST, ALT >5 KAT Nonspesifik
Kronik hepatit B, C	Siroz	Steatohepatit
Akut hepatit	Alkolik hepatit	İlaçlar
Toksinler	Güçlü egzersiz	
Otoimmün hepatit	Hemoliz	
Hemokromatozis	Tiroid hastalığı	
Wilson hastalığı	Miyopati	
Alfa 1-antitripsin eksikliği		
Çölyak hastalığı		

toksik hepatittir. Akut oluşan çok yüksek transaminaz değerlerine, aynı şekilde yüksek LDH eşlik ediyorsa en olası neden olarak akut viral hepatitten ziyade toksik ya da iskemik hepatit akla gelmelidir (Şekil 1 ve 2).

Tablo 8. Aminotransferaz yüksekliğine göre (>NÜS x15) yaklaşım-2

AST, ALT >15 KAT
İskemik hepatit
İlaçlar/toksinler
Akut viral hepatit
Otoimmün hepatit
Akut safra yolu obstrüksiyonu
Wilson hastalığı
Akut Budd-Chiari
Hepatik arter ligasyonu

KAYNAKLAR

- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998;27:1213-9.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
- Friedman L, Chopra S, Grover S. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate review, Apr 04, 2018.
- Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005;28:1757-62.
- Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem* 2002;39:22-5.
- Marshall T, Williams J, Williams KM. Electrophoresis of serum isoenzymes and proteins following acute myocardial infarction. *J Chromatogr* 1991;569:323-45.
- Smit MJ, Duursma AM, Bouma JM, Gruber M. Receptor-mediated endocytosis of lactate dehydrogenase M4 by liver macrophages: a mechanism for elimination of enzymes from plasma. Evidence for competition by creatine kinase MM, adenylate kinase, malate, and alcohol dehydrogenase. *J Biol Chem* 1987;262:13020-6.
- Botros M1, Sikaris KA. The de ritis ratio: The test of time. *Clin Biochem Rev*, 2013;34:117-30.
- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. Transaminase activity of human serum in viral hepatitis. *Minerva Med* 1955;46:1207-9.

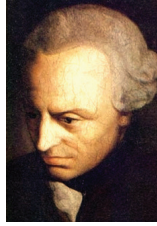
Aminotransferaz seviyeleri normalinin 15 katından daha fazla artmışsa;

- AST baskın ise ilaçlar/toksinler, iskemik nedenler detaylı sorgulanmalı, iskemik nedenler için LDH de irdelenmelidir. LDH>5000 IU/L olması iskemik hepatit açısından önemli bir bulgudur.
- 75 kattan fazla aminotransferaz yüksekliği mevcut ise iskemik, toksik nedenler büyük oranda göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer enzim yüksekliklerine yaklaşımda fizik muayene ve öykü mutlaka detaylıca irdelenmeli, özellikle toksik hepatitler açısından detaylı ilaç ve bitkisel ilaç-gıda katkısı kullanımı sorgulanmalıdır. Biyokimyasal parametreler değerlendirilirken hastadan alınan anamnez ve fizik muayene bulgularına bir bütün olarak yaklaşılmalı, özellikle aminotransferazların oranları, seviyesi, yükselme hızı detaylıca değerlendirilmelidir.

- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. Transaminase activity of the blood in viral hepatitis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1955;31:394-6.
- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. Serum and liver transaminase activities in experimental virus hepatitis in mice. *Science* 1956;124:32.
- Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis, relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.
- Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio > or = 1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:2156-9.
- 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;93:44-8.
- Ustündag Y, Bilezikçi B, Boyacıoğlu S, et al. The utility of AST/ALT ratio as a non-invasive demonstration of the degree of liver fibrosis in chronic HCV patients on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1716-7.
- Fortunato G, Castaldo G, Oriani G, et al. Multivariate discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis. *Clin Chem* 2001;47:1696-700.
- Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
- Correia JP, Alves PS, Camilo EA. SGOT-SGPT ratios. *Dig Dis Sci* 1981;26:284.
- Alves PS, Camilo EA, Correia JP. The SGOT/SGPT ratio in alcoholic liver disease. *Acta Med Port* 1981;3:255-60.
- Matloff DS, Selinger MJ, Kaplan MM. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980;78:1389-92.

22. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984;86:632-6.
23. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984;4:893-6.
24. Siest G, Schiele F, Galteau MM, et al. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem* 1975;21:1077-87.
25. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:739-57.
26. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:287-97.
27. Raúl J, Andrade M, Isabel L, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
28. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-66; quiz 967.



IMMANUEL KANT
(1724-1804)

Aydınlanma; kişinin kendi aklını kullanmaya cüret etmesidir.