

## ● مقاله مروری کد مقاله: ۰۲۸

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- الگوی اختلالات آنزیمی کبدی را درک کنند.
- با تغییرات آنزیمی کبدی آشنا شوند.
- علل و اتیولوژی افزایش آنزیمی کبدی را دریابند.



## اختلال آنزیم‌های کبدی

### چکیده

اختلال آنزیم‌های کبدی معمولاً به طور تصادفی طی انجام آزمایشات روتین در افراد بدون علامت رخ می‌دهد. این اختلال آزمایشگاهی جزء شایع‌ترین اختلالاتی است که هر پزشکی با آن مواجه می‌شود. در این مقاله مروری، سعی شده است که راهنمایی جهت تفسیر تغییرات سطح آنزیم‌های کبدی ارائه شود.

تغییرات آنزیم‌های کبدی به طور کلی به دو دسته هپاتوسلولار و کلاستاتیک تقسیم می‌شوند. در این مقاله چگونگی برخورد با این تغییرات آنزیمی در هر دو دسته مذکور مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

**واژگان کلیدی:** آمینوترانسفراز، هپاتیت، آلکالن فسفاتاز، تست‌های عملکرد کبدی

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۱\*</sup>  
دکتر محمد طاهر<sup>۲</sup>  
دکتر سمیرا شیرزاد<sup>۳</sup>  
دکتر سحر طباطبا وکیلی<sup>۲</sup>

۱- استاد گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲- دستیار گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۳- دستیار گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی نویسنده مسؤول: تهران، خیابان ولیعصر، بالاتر از ظفر، نبش کوچه شهید ناصری، پلاک ۱۳۰، طبقه دوم

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۲۸۹۶

فاکس: ۰۲۱-۸۸۷۹۹۴۴

نشانی الکترونیکی:

nebrahim@sina.tums.ac.ir

غلظت هر دو آمینوترانسفراز در کبد بسیار بالاست. AST به طور منتشر در قلب، عضلات اسکلتی، مغز، کلیه‌ها و گلبول‌های قرمز و ALT در عضلات اسکلتی و کلیه‌ها (به میزان کم) وجود دارد، لذا افزایش سطح سرمی ALT برای آسیب کبدی اختصاصی‌تر می‌باشد. کلیرانس آمینوترانسفرازها در کبد توسط سلول‌های سینوزوئیدال انجام می‌شود. [۵] نیمه عمر ALT در جریان خون حدود ۴۷ ساعت و نیمه عمر AST حدود ۱۷ ساعت است. [۲]

محدوده طبیعی برای هر تست آزمایشگاهی به صورت متوسط میزان آن تست در گروهی از افراد سالم  $\pm$  دو انحراف معیار تعریف می‌شود. بنابراین، ۵٪ از نتایج یک تست آزمایشگاهی که از افراد سالم اخذ شده است، خارج از محدوده‌ی طبیعی قرار می‌گیرد و ۲.۵٪ از مقادیر بالاتر از حد نرمال نیز در حقیقت طبیعی هستند. [۶] میزان بالاترین حد طبیعی (ULN) برای ترانس آمینازها طی چند سال اخیر کاهش یافته است و برخی متخصصین (به ویژه اروپایی‌ها) میزان ۳۰ IU/L را برای مردان و ۱۹ IU/L را برای زنان به عنوان بالاترین حد طبیعی AST/ALT در نظر می‌گیرند. [۷] مقادیر ترانس آمینازها آزمایشگاه به آزمایشگاه متفاوت است، اما در ایران، در اکثر آزمایشگاه‌ها حداکثر میزان AST/ALT حدود ۴۰ IU/L می‌باشد.

افزایش آمینوترانسفرازها بر اساس شدت به سه گروه تقسیم‌بندی می‌شود:

- ۱- خفیف: کمتر از ۵ برابر بالاترین میزان طبیعی
- ۲- متوسط: بین ۵ تا ۱۰ برابر بالاترین میزان طبیعی
- ۳- شدید: بیش از ۱۰ برابر بالاترین میزان طبیعی ۸-۱۰

#### \* افزایش متوسط و شدید آمینوترانسفرازها

بیمارانی که دچار افزایش شدید سطح آمینوترانسفرازها شده‌اند، مبتلا به آسیب حاد کبدی می‌باشند. بر اساس مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به آسیب حاد کبدی ثانویه به هپاتیت ویروسی، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین سطح آستانه آمینوترانسفرازها برای تشخیص آسیب حاد کبد در محدوده افزایش متوسط [۲۰۰ IU/L] برای AST (حساسیت ۹۱٪، اختصاصیت ۹۵٪) و ۳۰۰ IU/L برای ALT (حساسیت ۹۶٪ و اختصاصیت ۹۴٪) قرار دارد. [۱۱] لذا تعیین علت آسیب کبدی فقط بر اساس شدت افزایش آمینوترانسفرازها گمراه‌کننده است، چرا که نواحی همپوشانی متعددی

علائم بیماری کبدی معمولاً در مراحل انتهایی بیماری تظاهر می‌یابند. اکثر موارد بیماری‌های کبدی به طور اتفاقی ضمن آزمایشات روتین تشخیص داده می‌شوند. از اختلال تست‌های عملکرد کبدی نمی‌توان به آسانی چشم‌پوشی کرد، چرا که گروهی از این بیماران ممکن است در آینده دچار یک بیماری کبدی پیشرونده و تهدیدکننده حیات شوند که اغلب اقدامات درمانی برای آنها در دسترس است. [۱]

اختلال آنزیم‌های کبدی می‌تواند نشانگر آسیب به کبد یا تغییر در جریان صفرا باشد. اختلال آنزیم‌های کبدی ممکن است با سایر اختلالات بیوشیمیایی و یا علائم بیماری کبدی همراه باشد و همچنین می‌تواند در یک بیمار بدون علامت و بدون اختلال در سایر آزمایشات دیده شود.

تغییر مارکرهای آسیب کبدی در بیماری که از سایر جهات سالم است، همواره به عنوان یک چالش حتی برای پزشکان با تجربه محسوب می‌شود.

از لحاظ بالینی می‌توان اختلال آنزیم کبدی را به دو دسته کلی تقسیم نمود:

- الگوی هپاتوسولار
- الگوی کلاستاتیک

هر چند که برخی بیماری‌های کبدی به صورت ترکیبی از این دو الگو تظاهر می‌یابند (معمولاً افزایش AST و ALT به همراه افزایش خفیف آلکالین فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز)، اما توانایی یک پزشک در افتراق این دو گروه اصلی برای کاهش تعداد تشخیص‌های افتراقی، امری ضروری است.

#### الگوی هپاتوسولار

آسیب حاد یا مزمن کبدی موجب افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازها می‌شود. AST و ALT به ترتیب کاتالیزور واکنش انتقال گروه‌های آلفا-آمینو از آسپاراتات و آلانین به گروه آلفا-کتو در اسید کتوگلوئیک برای تولید اسید اگزالواسیتیک و اسید پیروویک می‌باشند. هر دو آنزیم برای انجام این واکنش نیازمند ویتامین B6 هستند، هر چند که اثر کمبود ویتامین B6 بر فعالیت ALT بیش از AST است. [۲، ۳]

در بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی معمولاً کمبود پیریدوکسین (ویتامین B6) دیده می‌شود که موجب کاهش فعالیت سرمی ALT و افزایش نسبت AST/ALT در این بیماران می‌شود. [۴]

می‌باشد. [۱۵، ۱۶] در تمام بیماران مشکوک به هپاتیت ویروسی حاد، باید آنتی‌بادی‌های Igm ضد هپاتیت A، HBC و HBsAg و آنتی‌بادی ضد HCV تست شوند. ارزیابی عفونت هپاتیت D فقط در بیمارانی که HBs Ag مثبت هستند، اندیکاسیون دارد. اگر نتایج آزمایشات برای آنتی‌بادی ضد HCV منفی باشد و هیچ شواهدی از عفونت هپاتیت A یا B وجود نداشته باشد، آزمایش HCV RNA باید انجام شود. در یک مطالعه در ایران نشان داده شد که التهاب (درجه) و فیروز (مرحله) کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت C که ALT طبیعی دارند کمتر از افراد با ALT بالا می‌باشد ولی ۱۵.۶٪ افرادی که سطح ALT طبیعی داشتند، در بررسی بافت شناسی کبد دچار آسیب قابل توجه (مرحله < ۲) بودند. [۱۷]

آسیب کبدی هیپوکسیک و ایسکمیک در بیمارانی که بیماری‌های همراه نظیر سپسیس یا اختلال همودینامیک دارند، دیده می‌شود.

[۱۸، ۱۲]

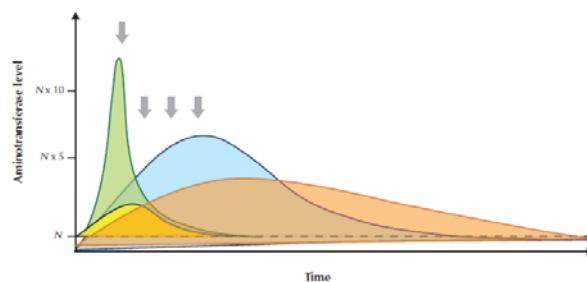
آسیب کبدی ناشی از الکل هم می‌تواند به صورت حاد و هم به صورت بیماری حاد در زمینه بیماری مزمن کبدی رخ دهد. الگوی بیوشیمیایی هپاتیت الکلی کاملاً مشخص می‌باشد. (GGT/Aikp > 2.5 و بروز زردی در ۶۰٪ بیماران) [۱۹] در یک مطالعه نشان داده شد که در ۹۸٪ بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی سطح AST به ۶-۷ برابر بالاترین میزان طبیعی می‌رسد و نسبت AST/ALT در ۹۲٪ بیماران بیش از ۱ و در ۷۰٪ بیماران بیش از ۲ است. [۲۰]

پس از رد علل شایع آسیب حاد کبدی باید سایر ویروس‌های هپاتیت (EBV، CMV)، علل اتوایمیون، بیماری‌های خارج کبدی و مادرزادی مدنظر قرار گیرند. [۸-۱۰، ۲۱] هپاتیت اتوایمیون می‌تواند به صورت افزایش خفیف یا متوسط تا شدید (در تا ۴۹٪ بیماران) سطح آمینوترانسفرازها به همراه زردی تظاهر یابد. [۲۲، ۲۳]

در نهایت، ۲۵٪ بیمارانی که AST بیش از ۱۰ برابر بالاترین میزان طبیعی دارند، مبتلا به انسداد حاد مجاری صفاوی خارج کبدی می‌باشند. در ۱-۲٪ این بیماران سطح آمینوترانسفرازها به بیش از ۵۰ برابر بیشترین میزان طبیعی می‌رسد و به سرعت پس از رفع انسداد کاهش می‌یابد. [۲، ۲۴]

برخی از علل افزایش شدید آمینوترانسفرازها در جدول ۱ آمده است. (جدول ۱)

در میزان افزایش آمینوترانسفرازها بین اتیولوژی‌های مختلف بیماری کبدی وجود دارد. علاوه بر این، میزان افزایش آمینوترانسفرازها در سیر آسیب کبدی متغیر است و بستگی به زمان اندازه‌گیری آنزیم دارد. (شکل ۱) علیرغم تمام موارد ذکر شده، شدت و سرعت افزایش سطح آمینوترانسفرازها می‌تواند جهت تشخیص علت آسیب کبدی کمک‌کننده باشد.



شکل ۱- نمای شماتیک سرعت تغییر آمینوترانسفرازها و بیلی‌روبین در هپاتیت ایسکمیک حاد (نواحی سبز و زرد، به ترتیب) و هپاتیت ویروسی حاد (نواحی آبی و نارنجی، به ترتیب)

سطح بسیار بالای آمینوترانسفرازها (بیش از ۷۵ برابر بالاترین میزان طبیعی) در ۹۰٪ موارد نشان‌دهنده آسیب کبدی ایسکمیک یا توکسیک است، اما با احتمال کمتر در هپاتیت ویروسی حاد نیز می‌تواند ایجاد شود. [۲] در آسیب کبدی توکسیک یا ایسکمیک، AST قبل از ALT به حداکثر میزان خود<sup>۱</sup> می‌رسد. [۱۲] علاوه بر این، در آسیب ایسکمیک سطح آمینوترانسفرازها به سرعت کاهش می‌یابد. در ۸۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت ایسکمیک، سطح سرمی بیلی‌روبین کمتر از ۳۴ micromol/L (حدود ۲mg/dl) و سطح LDH بسیار بالاست. (نسبت ALT/LDH < 1) [۱۳]

در موارد هپاتیت ویروسی حاد، سطح آمینوترانسفرازها معمولاً قبل از بروز زردی به حداکثر میزان خود می‌رسد و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد و همچنین سطح بیلی‌روبین افزایش بیشتری نسبت به هپاتیت ایسکمیک دارد. (شکل ۱) [۱۴] در ۷۰٪ موارد هپاتیت A حاد، ۳۳-۵۰٪ موارد هپاتیت B حاد و ۲۰-۳۳٪ موارد هپاتیت C حاد زردی ایجاد می‌شود. [۱۵] سطح LDH در ۵۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی حاد به میزان مختصری افزایش می‌یابد. [۱۲] وجود علائم در بیماران مبتلا به هپاتیت A حاد (۷۰ تا ۸۰٪) یا هپاتیت B حاد (۳۰-۵۰٪) شایع‌تر از هپاتیت C حاد (۲۰٪ بیماران)

۱ - Peak concentration

هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون) قوت می‌یابد، هر چند که این بیماری ممکن است در بیماری بدون وجود عوامل مذکور نیز رخ دهد. برای تشخیص NAFLD ابتدا باید سایر علل بیماری کبدی رد شوند، چرا که هیچ تست خونی اختصاصی برای تشخیص آن وجود ندارد. افتراق بین استئاتوز ساده با یا بدون التهاب و استئاتوهپاتیت غیرالکلی همراه با فیروز بر پایه ارزیابی بالینی به تنهایی امکان‌پذیر نمی‌باشد، لذا جهت تأیید تشخیص و بررسی پیش‌آگهی بیماری، بیوپسی کبد باید انجام شود. [۲۶،۲۸] در یک مطالعه نشان داده شد که از ۷۴ بیماری که در ابتدا تشخیص NAFLD برای آنها مطرح شده بود، پس از بیوپسی کبد فقط ۵۳ نفر از آنها استئاتوز کبدی داشتند، بنابراین تشخیص NAFLD بدون بیوپسی کبد توصیه نمی‌شود. [۲۹]

عوامل خطر عفونت هپاتیت B یا C را باید در تمام بیماران مبتلا به افزایش خفیف آمینوترانسفراز مورد بررسی قرار داد. از آنجا که شیوع این دو بیماری در دنیا قابل توجه است و اکثر بیماران مبتلا، سابقه‌ای از مواجهه با عوامل خطر مربوط به عفونت را نداشته‌اند، انجام تست HBs Ag، HCV Ab در تمام بیمارانی که دچار افزایش خفیف ترانس آمینازها شده‌اند، منطقی به نظر می‌رسد. [۳۰]

این نکته حائز اهمیت است که میزان افزایش آمینوترانسفرازها لزوماً نشان‌دهنده شدت آسیب کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی مزمن نیست، مگر اینکه نسبت AST/ALT بیشتر از یک باشد. [۳۱،۳۲] AST/ALT بیش از یک در ۴٪ بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن و در ۷۹٪ بیماران مبتلا به سیروز کبدی مشاهده می‌شود. [۳۳]

هموکروماتوز ارثی مرتبط با ژن HFE یک بیماری اتوزومال مغلوب نسبتاً شایع است (شیوع نوع هموزیگوت ۱:۳۰۰-۱:۲۰۰) که با رسوب پاتولوژیک آهن در کبد، قلب و پانکراس مشخص می‌شود. سطح سرمی فریتین، آهن و درصد اشباع ترانسفرین باید به طور روتین در بیماران مبتلا به افزایش آمینوترانسفراز انجام شود. سطح بالای فریتین و از آن مهم‌تر درصد اشباع ترانسفرین بیش از ۴۵٪ مطرح‌کننده این بیماری می‌باشد. [۳۴] وجود دیابت، بیماری قلبی یا آرتریت برای تشخیص این بیماری کمک‌کننده است و آنالیز جهش ژن HFE می‌تواند تشخیص را تأیید کند.

افزایش خفیف آمینوترانسفرازها در یک خانم مبتلا به یک بیماری اتوایمیون (مثل تیروئیدیت اتوایمیون، بیماری بافت همبند) مطرح‌کننده هپاتیت اتوایمیون است. ۸۰٪ این بیماران حتی در صورت عدم وجود سیروز، هیپرگاماگلوبولینمی دارند. [۲۲] در بیماران

جدول ۱- علل افزایش شدید سطح سرمی آمینوترانسفرازها
افزایش شدید و حاد، ALT > AST (بیش از ۱۰۰۰ IU/L یا بیش از ۲۵-۲۰ برابر طبیعی)
<b>علل کبدی:</b> انسداد حاد مجاری صفراوی، سندرم بودکیاری حاد، هپاتیت ویروسی حاد، هپاتیت اتوایمیون، لیگاسیون شریان هپاتیک، هپاتیت ایسکمیک، داروها/سموم، بیماری ویلسون
افزایش شدید و حاد، AST > ALT (بیش از ۱۰۰۰ IU/L یا بیش از ۲۵-۲۰ برابر طبیعی)
<b>علل کبدی:</b> داروها یا سموم در یک بیمار مبتلا به بیماری زمینه‌ای آسیب کبدی الکلی
<b>علل غیر کبدی:</b> رابدومیولیز حاد

#### \* افزایش خفیف آمینوترانسفرازها

شایع‌ترین اختلال بیوشیمیایی عملکرد کبد، افزایش خفیف سطح آمینوترانسفرازهاست. علل خارج کبدی اختلال آمینوترانسفرازها (به ویژه افزایش ایزوله AST) باید رد شود. هر چند که در برخی مطالعات پیشنهاد شده که برای رد کردن خطای آزمایشگاهی، تست‌های کبدی یکبار تکرار شوند ولی در یک مطالعه مروری توصیه شده است که همراه با تکرار آزمایشات عملکرد کبدی، غربالگری برای علل شایع بیماری مزمن کبدی انجام شود، چرا که طبیعی بودن نتیجه آزمایش مجدد نمی‌تواند ردکننده بیماری کبدی باشد. [۶]

شایع‌ترین علت افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی، بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> است. [۲۵] الگوی بیوشیمیایی این بیماری عبارت است از: افزایش خفیف سطح آمینوترانسفرازها و GGT تا سه برابر بیشترین میزان طبیعی (در نیمی از بیماران) [۲۶] نسبت AST/ALT در این بیماران کمتر از یک است، ولی با پیشرفت فیروز کبدی این نسبت نیز افزایش می‌یابد که این موضوع از دقت این تشخیص در بیماران دچار سیروز کبدی ناشی از استئاتوهپاتیت غیرالکلی می‌کاهد. [۲۷] شک به NAFLD با وجود شرایط مرتبط با سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین (افزایش BMI، دیابت،

۱- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

<b>جدول ۲- علل افزایش خفیف سطح سرمی آمینو ترانسفرازها</b>
<b>افزایش خفیف و مزمن، ALT&gt;AST (کمتر از IU/L ۱۵۰ یا کمتر از ۵ برابر طبیعی)</b>
<b>علل کبدی:</b> کمبود آلفا- یک آنتی تریپسین، هپاتیت اتوایمیون، هپاتیت ویروسی مزمن (B، C و D)، هموکروماتوز، داروها و سموم، استئاتوز و استئاتو هپاتیت، بیماری ویلسون <b>علل غیر کبدی:</b> بیماری سلیاک، هیپرتیروئیدیسم
<b>افزایش خفیف و مزمن، AST&gt;ALT (کمتر از IU/L ۱۵۰ یا کمتر از ۵ برابر طبیعی)</b>
<b>علل کبدی:</b> آسیب کبدی مرتبط با الکل (AST:ALT > 2:1، AST همیشه کمتر از ۳۰۰ IU/L)، سیروز <b>علل غیر کبدی:</b> هیپوتیروئیدیسم، ماکرو AST، میوپاتی، ورزش شدید

مشکوک به این بیماری، اتوانتی بادی‌ها (ضد هسته<sup>۱</sup>، ضد عضله صاف<sup>۲</sup> و ضد میکروزوم‌های کبد- کلیه<sup>۳</sup>) باید مورد ارزیابی قرار گیرند، هر چند که معیارهای تشخیصی بسیار پیچیده است و شامل بیوپسی کبد نیز می‌شود. [۲۲،۳۵]

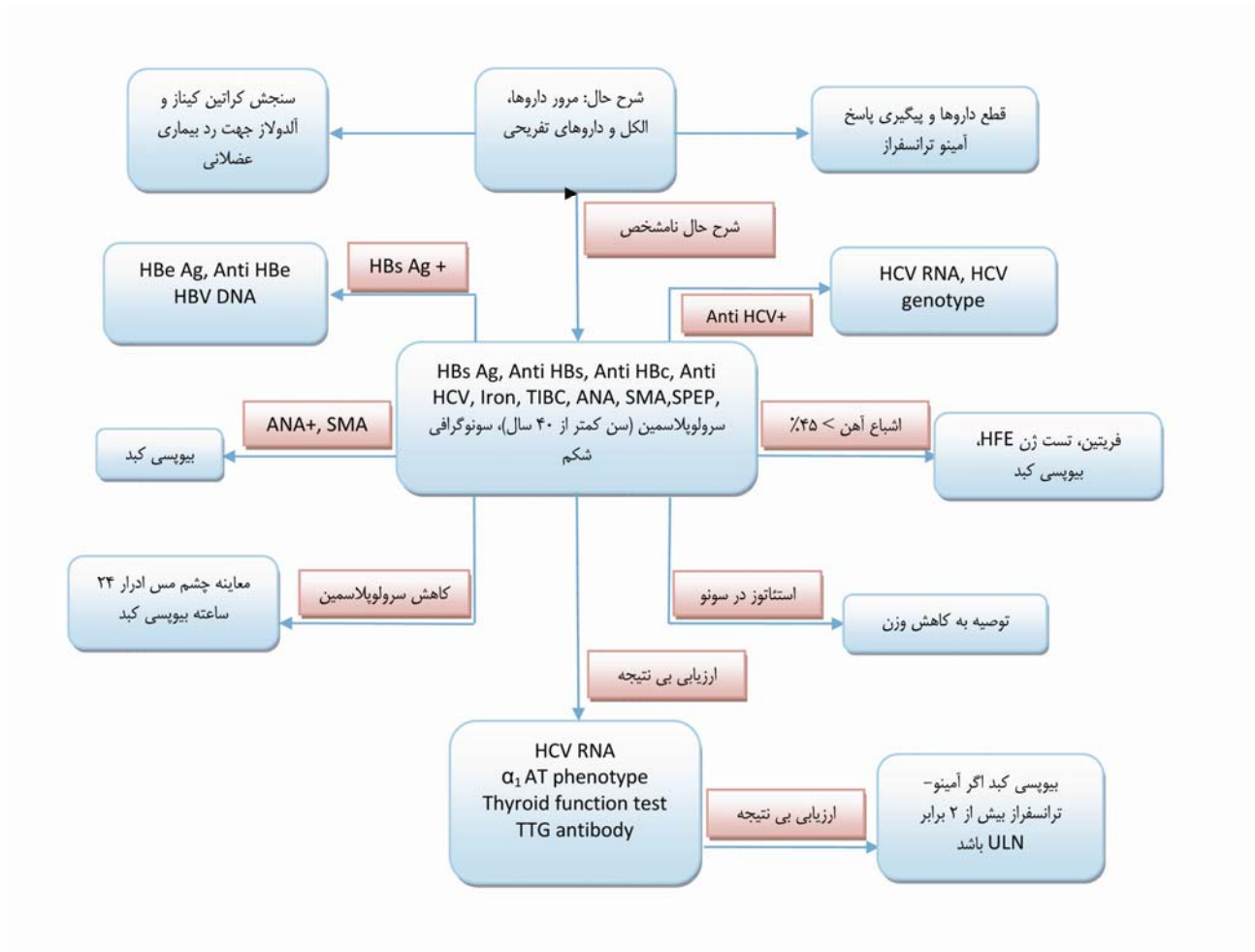
در بیماران جوانی که علائم همولیز، نشانه‌های اختلال روانی یا نورولوژیک دارند، باید به بیماری ویلسون شک کرد و سطح سرولوپلاسمین سرم و مس ادرار ۲۴ ساعته را مورد ارزیابی قرار داد. در بیمارانی که سطح سرولوپلاسمین سرم پایین و افزایش ترشح ادراری مس دارند، می‌توان با دیدن حلقه کایزر- فلشر در slit lamp تشخیص را تأیید نمود. در صورتی که از لحاظ بالینی امکان تأیید تشخیص وجود نداشته باشد، انجام بیوپسی کبد به همراه ارزیابی کمی مس باید انجام شود. [۲۱،۲۴]

یکی از علل نادر افزایش آمینوترانسفرازها، بیماری کمبود آلفا- یک آنتی تریپسین می‌باشد. [۳۶] در صورت وجود بیماری ریوی همراه (آمفیزم) شک به این بیماری را برمی‌انگیزد، ولی تعیین سطح سرمی آلفا- یک آنتی تریپسین و فنوتیپ بیماری تشخیص قطعی را تأیید می‌کند. [۳۶]

در نهایت، تا ۱۰٪ بیمارانی که افزایش غیرقابل توجه آمینوترانسفرازها را دارند، مبتلا به بیماری سلیاک می‌باشند. [۳۷] در یک گزارش مورد در سال ۱۳۸۵ از ایران، افزایش خفیف آمینوترانسفرازها در یک جوان ۳۴ ساله به صورت اتفاقی کشف شد که در نهایت، بررسی‌ها نشان دادند که بیمار مبتلا به بیماری سلیاک است. رژیم فاقد گلوتن در این بیمار موجب کاهش سطح آمینوترانسفرازها شد. [۳۸] در این بیماران غربالگری به وسیله سنجش<sup>۴</sup> Anti-TTG و تأیید بیماری با بیوپسی روده باریک صورت می‌پذیرد. [۳۹] (جدول ۲ و شکل ۲و۳)

- ۱- Anti Nuclear Antibody
- ۲- Anti Smooth Muscle Antibody
- ۳- Anti Liver Kidney Microsomal Antibody
- ۴- Anti Tissue Transglutaminase Antibodies

شکل ۲- الگوریتم ارزیابی افزایش خفیف آمینوترانسفرازها ۵۴



شکل ۳- ارزیابی اختلال آمینو ترانسفرازها ۵۵

می‌گیرد. در سه ماهه سوم بارداری و در سن نوجوانی افزایش  $AlkP$  به تنهایی دیده می‌شود.  $AlkP$  کبدی در سطح اپی‌تلیوم مجرای صفراوی وجود دارد. کلتاز موجب افزایش تولید و ترشح  $AlkP$  می‌شود. [۴۰] نیمه عمر  $AlkP$  در خون محیطی حدود یک هفته است. [۲] این مشخصه‌ها علت افزایش دیررس  $AlkP$  و کاهش تدریجی آن را در انسداد مجرای صفراوی توجیه می‌کند. برای تعیین علت افزایش  $AlkP$  دو راه وجود دارد:

- ۱- ارزیابی سطح  $GGT$
  - ۲- سنجش ایزوآنزیم‌های  $AlkP$
- از لحاظ بالینی، اندازه‌گیری سطح  $GGT$  عملی‌تر می‌باشد.

### الگوی کلتاتیک

الگوی کلتاتیک آسیب کبدی نسبت به الگوی هیپاتوسلولار شیوع کمتری دارد. آلکالن فسفاتاز و بیلی روبین معمولاً به طور روتین آزمایش می‌شوند و در شرایط خاص ارزیابی  $GGT$  نیز انجام می‌شود، چرا که  $GGT$  حساسیت بالا ولی ویژگی پایینی دارد.

### \* آلکالن فسفاتاز

بیماری‌های کبدی و استخوانی شایع‌ترین علل افزایش پاتولوژیک سطح آلکالن فسفاتاز ( $AlkP$ ) است، هرچند که  $AlkP$  از سایر بافت‌ها نظیر جفت، کلیه‌ها، روده‌ها یا گلبول‌های سفید نیز منشأ

علامت درگیری کبد افزایش شدید AlkP است. برای تشخیص این بیماری‌ها انجام بیوپسی کبد ضروری است. [۹]

جهت ارزیابی بیماران مبتلا به اختلال آنزیم‌های کبدی با الگوی کلستاتیک مطالعه الگوریتم شکل ۴ و ۵ و جدول ۳ و ۴ توصیه می‌شود.

شدت و سرعت افزایش این آنزیم برای رسیدن به تشخیص کمک‌کننده نیست، اما علائم بیماری و شرح حال بیمار، به ویژه وجود بیماری‌های همراه، برای رسیدن به تشخیص بسیار مفید هستند. در سونوگرافی کبد ممکن است دیلاتاسیون مجاری صفراوی، علائم بیماری کبدی مزمن یا حتی سیروز کبدی و توده‌های کبدی دیده شود.

آسیب کبدی ناشی از دارو می‌تواند با الگوی کلستاتیک (افزایش AlkP یا نسبت ALT/AlkP کمتر از ۲) تظاهر یابد، هر چند که میزان افزایش AlkP متغیر است و ممکن است با هیپر بیلی روبینمی همراه باشد. [۴۱] داروهای ضد فشارخون (مهارکننده‌های ACE) یا هورمون‌ها (استروژن) می‌توانند منجر به کلستاز شوند. در این بیماران سونوگرافی کبد معمولاً طبیعی است. افزایش AlkP در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (اغلب کولیت اولسرو) مطرح‌کننده کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)<sup>۱</sup> است، چرا که ۷۰٪ این موارد با بیماری التهابی روده همراهی دارند. [۴۲] افزایش AlkP در یک خانم میانسال با سابقه خارش و بیماری اتوایمیون شک به سیروز صفراوی اولیه (PBC)<sup>۲</sup> را برمی‌انگیزد. [۴۳] ارزیابی بیشتر بیماران مشکوک به بیماری کبدی کلستاتیک با منشأ اتوایمیون شامل تست آنتی‌بادی‌ها ضد نوتروفیل سیتوپلاسمیک و کلانژیوگرافی برای PSC و آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری<sup>۳</sup> و سطح Igm توتال برای PBC می‌شود. در این بیماری‌ها AlkP و GGT به طور خفیف یا شدید افزایش می‌یابد، اما سطح آمینوترانسفرازها اغلب مختصر افزایش یافته یا در حداکثر میزان طبیعی قرار دارد، مگر اینکه همپوشانی بیماری کلستاتیک اتوایمیون و هپاتیت اتوایمیون رخ داده باشد. [۴۴] در بیماران مبتلا به PSC یا PBC، سطح سرمی بیلی‌روبین برای تعیین پیش‌آگهی ارزشمند است، [۴۵] و در سونوگرافی کبد بیماری منتشر کبدی یا حتی سیروز کبدی نشان داده می‌شود.

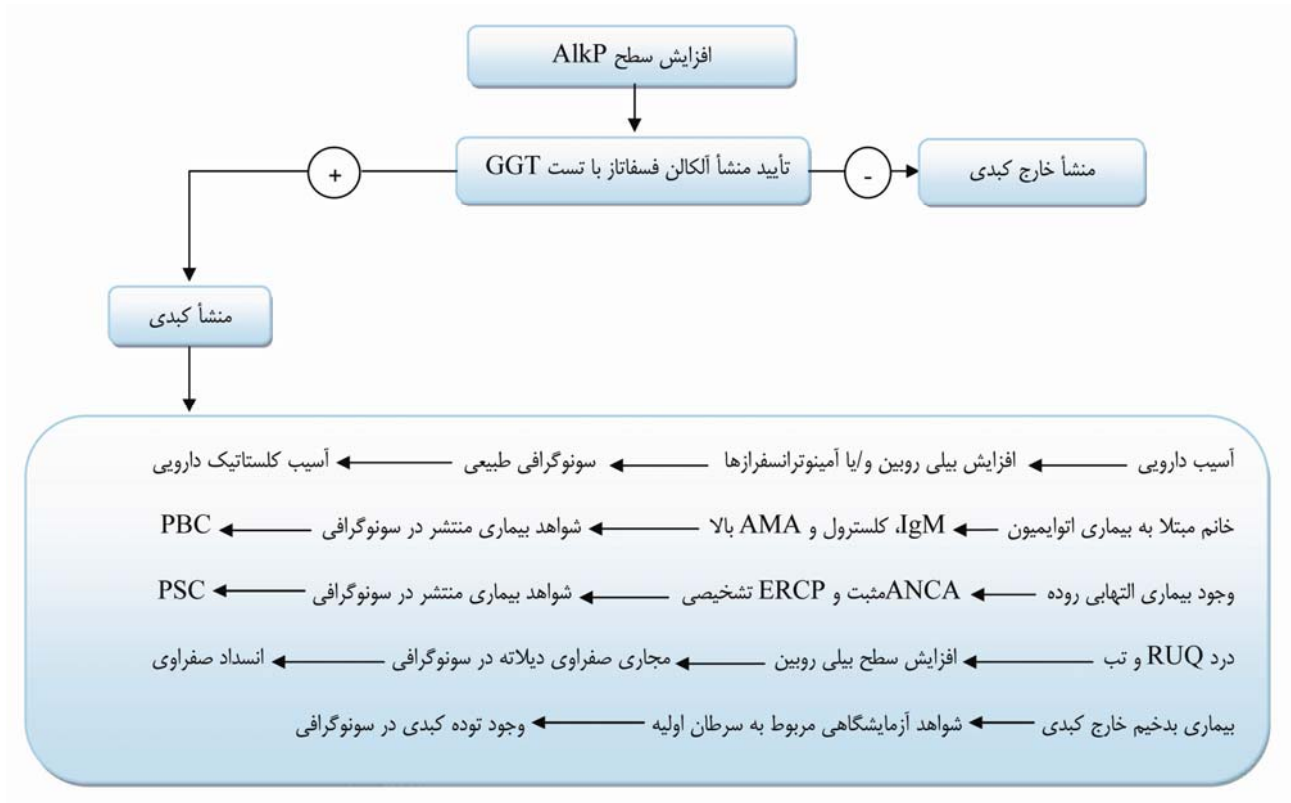
افزایش AlkP ثانویه به انسداد مجرای صفراوی مشترک با افزایش آمینوترانسفرازها، علائم تبییک و افزایش بیلی‌روبین مستقیم به ویژه در موارد حاد همراه است. نوسان سطح AlkP (با یا بدون تغییرات GGT) به همراه سطح طبیعی بیلی‌روبین سرم نیز می‌تواند در سنگ‌های کلدوک دیده شود. [۴۶]

اختلال AlkP می‌تواند نشانه سرطان متاستاتیک کبد، لنفوم یا بیماری انفیلتراتیو نظیر سارکوئیدوز باشد. در برخی از این موارد تنها

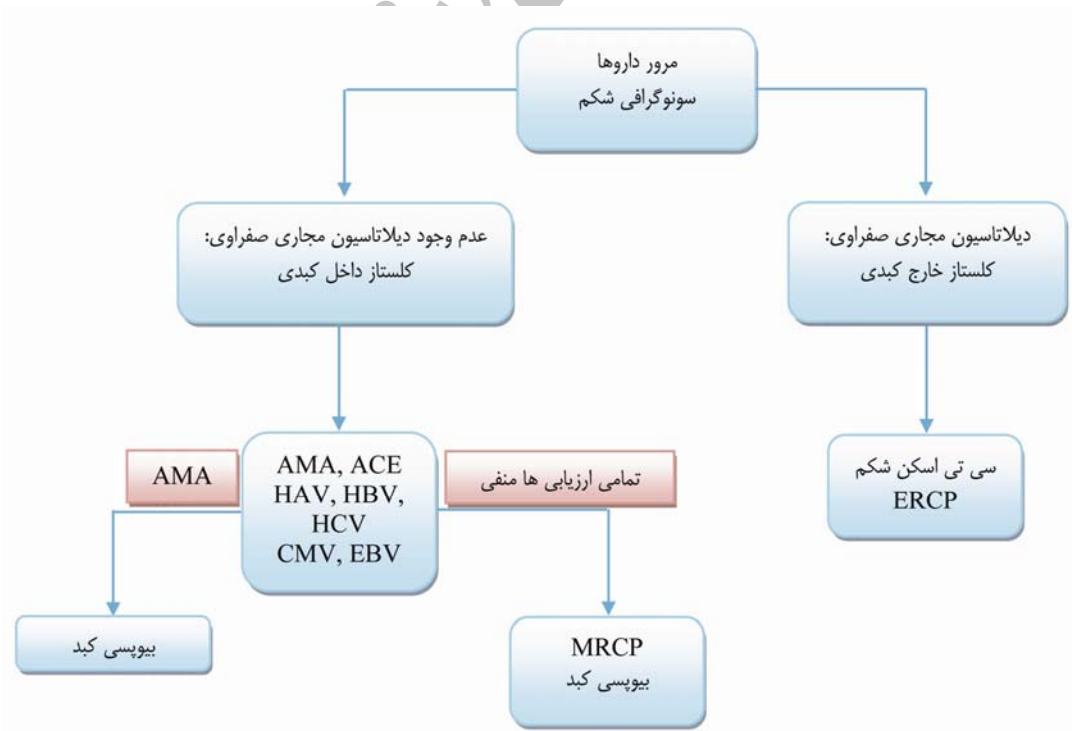
۱- Primary Sclerosing Cholangitis

۲- Primary Biliary Cirrhosis

۳- Anti Mitochondrial Antibody



شکل ۴- الگوریتم ارزیابی افزایش سطح آلکان فسفاتاز ۵۴



شکل ۵- ارزیابی افزایش آنزیم‌های کبدی با الگوی کلستاتیک ۵۵



جدول ۳- علل کلستاز داخل کبدی
<b>داروها:</b> استروئید آنابولیک، استروژن، مهارکننده ACE، کوآموکسی کلاو، کتوکونازول، آزاتیوپورین، کلر پرومازین، پیروکسیکام، سولینداک، کاربامازپین، فنی توئین، هیدرالازین، پروکائین آمید، کینیدین، فنیل بوتازون
<b>سیروز صفراوی اولیه</b>
<b>کلانژیت اسکروزان اولیه</b>
<b>بیماری گرانولو ماتوز کبدی:</b> بروسلوز، جذام، هیستوپلاسموز، کوکسیدیو مایکوزیس، سل، تب Q، سارکوئیدوز، کرون، تماس با مس و بریلیوم، بیماری هوچکین
<b>هپاتیت ویرال:</b> هپاتیت A، B و C، هپاتیت ناشی از CMV و EBV
<b>بیماری ژنتیک:</b> کلستاز داخل کبدی فامیلیال پیشرونده (PFIC)، کلستاز داخل کبدی عود کننده خوش خیم (BRIC)
<b>بدخیمی ها:</b> هپاتوسلولار کارسینوما، بیماری متاستاتیک
<b>بیماری های انفیلتراتیو:</b> آمیلوئیدوز، لنفوم
<b>کلستاز داخل کبدی بارداری</b>
<b>تغذیه کامل وریدی (TPN)</b>
<b>بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)</b>
<b>سپسیس</b>

جدول ۴- علل کلستاز خارج کبدی
<b>سنگ کلدوک</b>
<b>آسیب مجاری صفراوی با واسطه ایمنی:</b> پانکراتیت اتو ایمنی، کلانژیت اسکروزان اولیه
<b>بدخیمی ها:</b> سرطان آمپول واتر، کلانژیوکارسینوم، سرطان کیسه صفرا، متاستازها (از جمله آدنوپاتی پورت)، سرطان پانکراس
<b>عفونت ها:</b> کلانژیو پاتی ایدز، CMV، کریپتوکوکوس، میکروسپورییدیوم، آسکاریس
<b>سندرم Mirizzi</b>
<b>پانکراتیت</b>
<b>کیست کاذب پانکراس</b>

**\* گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)**

GGT آنزیمی است که در سلول‌های کبدی و سلول‌های اپی‌تلیال صفراوی، توپول‌های کلیه، پانکراس و روده وجود دارد. GGT یک آنزیم میکروزومال است و فعالیت آن توسط برخی داروها نظیر ضد تشنج‌ها و داروهای ضد بارداری القاء می‌شود. علل غیر کبدی افزایش GGT عبارتند از: بیماری انسدادی ریوی مزمن (COPD)، نارسایی کلیه، انفارکتوس میوکارد.

افزایش سطح سرمی این آنزیم در بیماری کبدی ناشی از الکل می‌تواند ثانویه به القاء آنزیم و کاهش کلیرانس باشد. در این بیماران GGT به بیش از ۱۰ برابر بالاترین حد طبیعی می‌رسد، اما AlkP ممکن است طبیعی یا مختصری افزایش یافته باشد. (نسبت  $GGT/AlkP > 2.5$ )

GGT می‌تواند در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به NASH در حد ۲-۳ برابر بالاترین میزان طبیعی باشد و در حدود ۳۰٪ مبتلایان به هپاتیت C مزمن بیش از حد طبیعی است. [۴۷] بدلیل ویژگی پایین ولی حساسیت بالای GGT برای بیماری کبدی، این آنزیم برای تشخیص علل اختلال سطح AlkP کمک‌کننده است. [۲۰]

**\* بیلی‌روبین**

بیلی‌روبین محصول کاتابولیسم هموگلوبین در سیستم رتیکولوآندوتلیال است. غلظت طبیعی بیلی‌روبین در سرم بالغین کمتر از ۱.۵-۱ mg/dl است. تا زمانی که غلظت بیلی‌روبین به بیش از ۳ mg/dl نرسد، زردی آشکار نمی‌شود. در افراد سالم، بیلی‌روبین در گردش خون اغلب نوع غیر کونژوگه است و کمتر از ۵٪ بیلی‌روبین در گردش را نوع کونژوگه تشکیل می‌دهد.

بیلی‌روبین سرم به طور مرسوم به واسطه واکنش دی آزو وندنبرگ ۱ شناسایی می‌شود. با این روش، بیلی‌روبین توسط ترکیباتی نظیر اسید سولفانیلیک دی آزوت ۲ به فرم آزو دی پیرول شکسته می‌شود تا بوسیله اسپکتروفتومتری شناسایی شود. بیلی‌روبین کونژوگه سریعاً (مستقیماً) توسط معرف دی آزو شکسته می‌شود، اما در عوض، بیلی‌روبین غیر کونژوگه با معرف دی آزو بکندی واکنش می‌دهد، چرا که مکان شکسته شدن آن توسط باندهای هیدروژن داخلی غیر قابل دسترس شده است. لذا، اندازه‌گیری دقیق غلظت بیلی‌روبین تام، نیازمند افزودن ماده تسریع‌کننده (نظیر اتانول یا اوره) است تا باندهای هیدروژنی را بشکند تا شکسته شدن بیلی‌روبین غیر کونژوگه با معرف دی آزو را تسهیل کند. غلظت جز غیر مستقیم بیلی‌روبین با

کسر غلظت بیلی‌روبین مستقیم (در غیاب ترکیب تسریع‌کننده سنجیده می‌شود) از بیلی‌روبین تام (در حضور ترکیب تسریع‌کننده سنجیده می‌شود) به دست می‌آید. [۴۸] افزایش بیلی‌روبین غیر کونژوگه به دلیل افزایش تولید یا کاهش جذب کبدی یا کونژوگاسیون یا هر دو می‌باشد. در بالغین شایع‌ترین علل افزایش بیلی‌روبین غیر کونژوگه عبارتند از: همولیز و سندرم ژیلبرت. همولیز با اندازه‌گیری هموگلوبین، شمارش رتیکولوسیت و سطح پایین هاپتوگلوبین تشخیص داده می‌شود. سندرم ژیلبرت به دلیل اختلالات ژنتیکی در UDP-glucuronyl transferase با شیوع ۵٪ رخ می‌دهد. در این بیماران سطح بیلی‌روبین غیرمستقیم از ۶۸ micromol/L بیشتر نمی‌شود و سایر تست‌های کبدی و سونوگرافی کبد طبیعی است. [۴۹] سایر علل کمتر شایع هیپربیلی روییمی غیر کونژوگه عبارتند از: باز جذب هماتوم‌های بزرگ و خونسازی غیر مؤثر. [۹] (جدول ۵)

<b>جدول ۵- علل هیپربیلی روییمی غیر کونژوگه</b>
<b>افزایش تولید بیلی‌روبین:</b> همولیز، خونسازی غیر مؤثر، ترانسفوزیون خون، جذب هماتوم
<b>کاهش برداشت هپاتوسلولار:</b> داروها (ریفامپین)، سندرم ژیلبرت (مکانیسم ثانویه)
<b>کاهش کونژوگاسیون:</b> سندرم ژیلبرت، سندرم کریگلر-نجار، زردی فیزیولوژیک نوزادی، داروها (ایندیناویر، آتازاناویر)

در افراد سالم بیلی‌روبین کونژوگه به دلیل روند سریع ترشح صفرا، در سرم وجود ندارد. [۸] افزایش بیلی‌روبین کونژوگه به هنگام از دست رفتن حداقل نیمی از ظرفیت ترشحي کبد ایجاد می‌شود. بنابراین افزایش بیلی‌روبین کونژوگه معمولاً نشانه بیماری کبدی است. هیپربیلی روییمی کونژوگه (معمولاً کمتر از ۳۴ micromol/L) و افزایش همزمان آمینوترانسفرازها نشان‌دهنده هپاتیت ویروسی حاد، آسیب ایسکمیک یا توکسیک کبد است. در ضمن این تابلوی بیوشیمیایی می‌تواند علامت اولیه هپاتیت اتوایمیون باشد. [۲۳، ۲۲] از طرف دیگر، الگوی کلستاتیک خالص به همراه هیپربیلی روییمی مستقیم، افزایش AlkP به همراه افزایش مختصر سطح آمینوترانسفرازها می‌تواند در واکنش‌های دارویی کلستاتیک نیز رخ دهد. [۵۰]

۱- Diazo van den Bergh reaction  
۲- Diazotized Sulfanilic Acid

ولی پس از آن، کاهش بیلی‌روبین کندتر می‌شود و این کاهش تدریجی به دلیل باند شدن بیلی‌روبین به آلبومین و تشکیل کمپلکس گاما بیلی‌روبین با نیمه عمر مشابه آلبومین سرم، رخ می‌دهد. [۵۱] (جدول ۶)

انسداد صفراوی موجب ایجاد درجات مختلفی از هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه می‌شود. شدت این تغییرات به شدت و مدت انسداد و میزان ذخیره عملکردی کبد بستگی دارد. بهترین اقدام تشخیصی برای تعیین علت انسداد صفراوی سونوگرافی است. با رفع علت هیپربیلی‌روبینمی مستقیم، سطح بیلی‌روبین در ابتدا به سرعت کاهش می‌یابد

### جدول ۶- علل هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه یا Mixed

<b>آسیب هپاتوسلولر حاد یا تحت حاد:</b> سموم کبدی (اتانول، استامینوفن، آمانیتا)، داروها (ایزونیازید، فنی توئین)، ایسکمی ناشی از هیپوتانسیون، انسداد عروقی، ویلسون، سندرم Reye، پره‌اکلامپسی، کبد چرب حاد بارداری
<b>بیماری هپاتوسلولر مزمن:</b> هپاتیت ویروسی، سموم کبدی (الکل، وینیل کلرید، ویتامین A)، هپاتیت اتوایمیون، هموکروماتوز، ویلسون، NAFLD، کمبود آلفا-یک آنتی‌تریپسین، سلیاک
<b>بیماری انفیلترا تیبو منتشر کبد:</b> بیماری گرانولوماتوز (سل، سارکوئیدوز، وگنر)، آمیلوئیدوز، بدخیمی
<b>آسیب کلانژیوسیت:</b> سیروز صفراوی اولیه، بیماری پیوند علیه میزبان، داروها (اریترومایسین، کوتریموکسازول)، فیروز سیستیک
<b>بیماری‌های مجاری صفراوی:</b> سنگ کلدوک، التهاب و عفونت (کلانژیت اسکروزان اولیه، کلانژیوپاتی ایدز، تنگی پس از جراحی)، تومورها (کلانژیوکارسینوم)، فشار خارجی (کارسینوم پانکراس، لنفادنوپاتی متاستاتیک، کارسینوم هپاتوسلولر، آدنوم آمپول واتر، لنفوم)
<b>پانکراتیت</b>
<b>کانونوم ورید پورت</b>
<b>بیماری‌های متفرقه:</b> کلستاز داخل کبدی عودکننده خوش خیم، داروها (استروژن، استروئید آنابولیک)، تغذیه کامل وریدی، عفونت باکتریال، سندرم‌های پارانتوپلاستیک، کلستاز داخل کبدی بارداری، کلستاز خوش خیم پس از جراحی

اما زمانی که یک بیماری مزمن کبدی وجود دارد، از آلبومین سرم و زمان پروترومبین جهت پایش فعالیت سنتتیک کبد استفاده می‌شود. نیمه عمر آلبومین در گردش خون، ۲۰ روز و نیمه عمر فاکتورهای انعقادی حدود یک روز است. [۲، ۱۵] بنابراین سطح آلبومین برای تعیین پیش‌آگهی در سیروز ارزشمند است. اما در بیمارانی که دچار نکرز هپاتوسلولار حاد و وسیع شده‌اند (هپاتیت حاد ویروسی یا توکسیک)، زمان پروترومبین ممکن است به میزان ناچیزی طولانی شود (معمولاً افزایش کمتر از ۳ ثانیه دارد) و سطح سرمی آلبومین طبیعی است. در این بیماران جهت بررسی خطر پیشرفت به سمت نارسایی حاد کبدی می‌توان از پایش زمان پروترومبین استفاده کرد.

### \* آلبومین سرم و زمان پروترومبین (PT)

برای ارزیابی عملکرد کبد از اندازه‌گیری آلبومین سرم و زمان پروترومبین استفاده می‌شود. آلبومین توسط هپاتوسیت‌ها تولید می‌شود و زمان پروترومبین به فعالیت فاکتورهای انعقادی I، II، V، VII و X بستگی دارد. هیچیک از این تست‌ها برای بیماری کبدی اختصاصی نیستند، چرا که آلبومین در سندرم نفروتیک، سوء جذب یا انتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین یا سوء تغذیه نیز کاهش می‌یابد. زمان پروترومبین در مصرف وارفارین، کمبود ویتامین K و DIC نیز افزایش می‌یابد. [۲، ۸، ۱۵] هیپوآلبومینمی بدون اختلال سایر تست‌های کبدی، علت کبدی این اختلال آزمایشگاهی را رد می‌کند.

کاهش توده عملکردی کبد رخ دهد، تجویز ویتامین موجب کاهش زمان پروترومبین نخواهد شد.

### نتیجه‌گیری

یکی از شایع‌ترین اختلالات آزمایشگاهی که هر پزشک در کار بالینی خود با آن مواجه می‌شود، تغییر آنزیم‌های کبدی است. الگوی اختلال آنزیمی و شرح حال بیمار جهت انتخاب اقدام تشخیصی مناسب به پزشک کمک می‌کند. آگاه بودن از شیوع بیماری‌های کبدی در جمعیت و اطلاع از چگونگی درگیری کبدی در سیر بیماری‌های سیستمیک یا در زمان مصرف داروها نیز در یافتن علت اختلال آنزیم‌های کبدی کمک‌کننده است.

لازم به ذکر است که زمان پروترومبین شاخص مناسبی برای ارزیابی عملکرد کبد در زمان افزایش آمینوترانسفرازها نیست، چراکه PT می‌تواند تا زمان کاهش شدید عملکرد کبدی در محدوده طبیعی باقی بماند و در بیمارانی که سیروز کبدی جبران شده دارند نیز زمان پروترومبین طبیعی است. [۵۲] لذا به نظر می‌رسد که تغییرات آلبومین و PT باید در زمینه شواهد بالینی و آزمایشگاهی بیمار تفسیر شوند. اندازه‌گیری PT در بیماران مبتلا به بیماری حاد کبدی واجد بیشترین ارزش است. بر خلاف سطح سرمی آلبومین، بدلیل اینکه بین فاکتورهای انعقادی نیمه عمر فاکتور VII کوتاه‌ترین است (۶ ساعت)، PT بهترین ارزیابی از فعالیت جاری سنتز کبدی را فراهم می‌کند. [۵۳]

ایکتر انسدادی هم موجب کاهش جذب ویتامین K و در نتیجه افزایش زمان پروترومبین می‌شود. در این حالت، PT به تجویز وریدی ویتامین K پاسخ می‌دهد، ولی در مواردی که زردی ثانویه به

Archive of SID

مراجع

- 1- Collier J, Bassendine M. How to respond to abnormal liver function tests. *Clin Med JRCPL* 2002; 2: 406-9.
- 2- Dufour D, Lott J, Nolte F, Gretch D, Koff R, Seeff L. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46: 2027-49.
- 3- Vanderlinde R. Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 79-93.
- 4- Diehl A, Potter J, Boitnott J, Van Duyn M, Herlong H, Mezey E. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 632-6.
- 5- 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: 367-75.
- 6- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 7- Yuen NF, Yuan HJ, Wong DKH. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610-4.
- 8- Green R, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
- 9- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 10- Gopal D, Rosen H. Abnormal findings on liver function tests. *Postgrad Med* 2000; 107: 100-14.
- 11- Rozen P, Korn R, Zimmerman H. Computer analysis of liver function tests and their interrelationship in 347 cases of viral hepatitis. *Isr Med Sci* 1970; 6: 67-9.
- 12- Seeto R, Fenn B, Rockey D, 2000; 109(2): 109-13. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109: 109-13.
- 13- Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel OA, ckerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 183-6.
- 14- Clermont R, Chalmers T. The transaminase tests in liver disease. *Medicine* 1967; 46: 197-207.
- 15- Dufour D, Lott J, Nolte F, Gretch D, Koff R, Seeff L. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; 46: 2059-68.
- 16- Geller S. Hepatitis B and hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 317-34.
- 17- Ebrahimi Daryani N, Azmodeh A, Dormohamadi T, Bashashati M, Hashtroodi A, Haghpanah B, et al. The relationship between serum alanine aminotrasferase level and hepatic histopathologic findings in chronic hepatitis C patients. *Govaresh* 2004; 9: 232-6.
- 18- Whitehead M, Hawkes N, Hainsworth I, Kingham J. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999; 45: 129-33.
- 19- Goldberg S, Mendenhall C, Anderson S, Garcia-Pont P, Kiernan T, Seeff L. Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. The significance of clinically mild alcoholic hepatitis-describing the population with minimal hyperbilirubinemia. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1029-34.

- 20- Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio - an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-8.
- 21- Roberts E, Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
- 22- Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
- 23- Kessler W, Cummings O, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kuo P. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 625-31.
- 24- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-42.
- 25- Harrison S, Kadakia S, Lang K, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
- 26- Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.
- 27- Ebrahimi Daryani N, Bahrami H, Haghpanah B, Hashtroudi A. Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Govareh* 2004; 9: 110-21.
- 28- Mofrad P, Contos M, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic V. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-92.
- 29- Ebrahimi Daryani N, Mirmomen S, Bahrami H, Haghpanah B, Nayerhabibi A. clinical and histopathological features of non-alcoholic steatohepatitis in iranian patients. *Acta Medica Iranica* 2003; 41: 50-4.
- 30- Memon M, Memon M. Hepatitis C: An epidemiological review. *J Viral Hepatology* 2002; 9: 84-100.
- 31- Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 218-24.
- 32- Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2855-60.
- 33- Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri P. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1249-53.
- 34- Tavill A. Diagnosis and management of Hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321-8.
- 35- Alvarez F, Berg P, Bianchi F, Bianchi L, Burroughs A, Cancado E. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 36- Morrison E, Kowdley K. Genetic liver disease in adults: early recognition of the three most common causes. *Postgrad Med* 2000; 107: 147-59.
- 37- Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107-12.
- 38- Jafari sepehr A, Ebrahimi Daryani N, Tajik M, Bashashati M. Liver Abnormality in Celiac Disease: Report of a Case. *Govareh* 2006; 11: 42-4.
- 39- Farrell R, Kelly C. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-46.
- 40- Moss D. Physiochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. *Clin Chim Acta* 1997; 257: 133-40.
- 41- Velayudham L, Farrell G. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 287-304.
- 42- Ponsioen C, Tytgat G. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 515-23.

- 43- Heathcote J. Update on primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 43-8.
- 44- Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-78.
- 45- Kim W, Therneau T, Wiesner R, Poterucha J, Benson J, Malinchoc M. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 688-94.
- 46- Forston W, Tedesco F, Stames E, Shaw C. Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 502-5.
- 47- McCullough A. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62.
- 48- Fevery J. Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver Int* 2008; 28: 592-605.
- 49- Thomsen H, Hardt F, Juhl E. Diagnosis of Gilbert's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 699-703.
- 50- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-85.
- 51- Fevery J, Blanckaert N. What can we learn from analysis of serum bilirubin. *J Hepatol* 1986; 2: 113-21.
- 52- Van Hootegeem P, Fevery J, Blanckaert N. Serum bilirubins in hepatobiliary disease: comparison with other liver function tests and changes in the postobstructive period. *Hepatology* 1985; 5: 112-7.
- 53- Bellest L, Eschwege V, Poupon R. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007; 46: 528-34.
- 54- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
- 55- Pratt DS. Liver Chemistry and Function Tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease; Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th ed. New York: Saunders; 2010: 1227-37.

Archive of SID