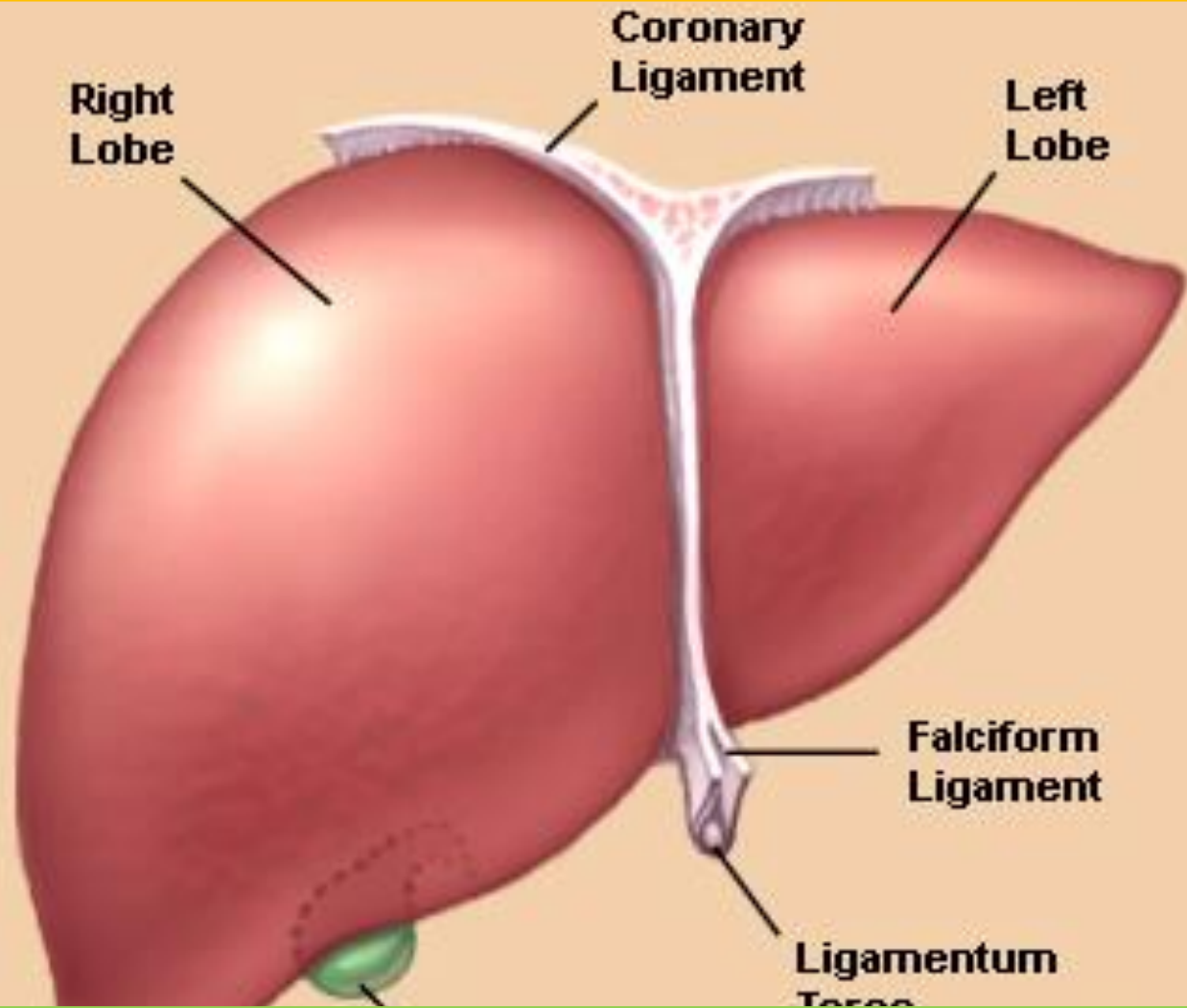


LIVER FUNCTION TEST



Sulistyo M. Agustini

Medical of Faculty

UMM

Referensi

- Marshall K, 2007. Liver Function Tests in Gastrointestinal Pathophysiology, New England Medical Center
- Fischbach F, 2009. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, Edition 8; 364, 412-416
- Desai S, Isa-Pratt S, 2000. Clinician's Guide to Laboratory Medicine, Practical Approach, p 533-551
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, 2005. P 238 – 243
- Crispe IN, Nature Reviews Immunology 3, 51-62 (January 2003)

PENDAHULUAN

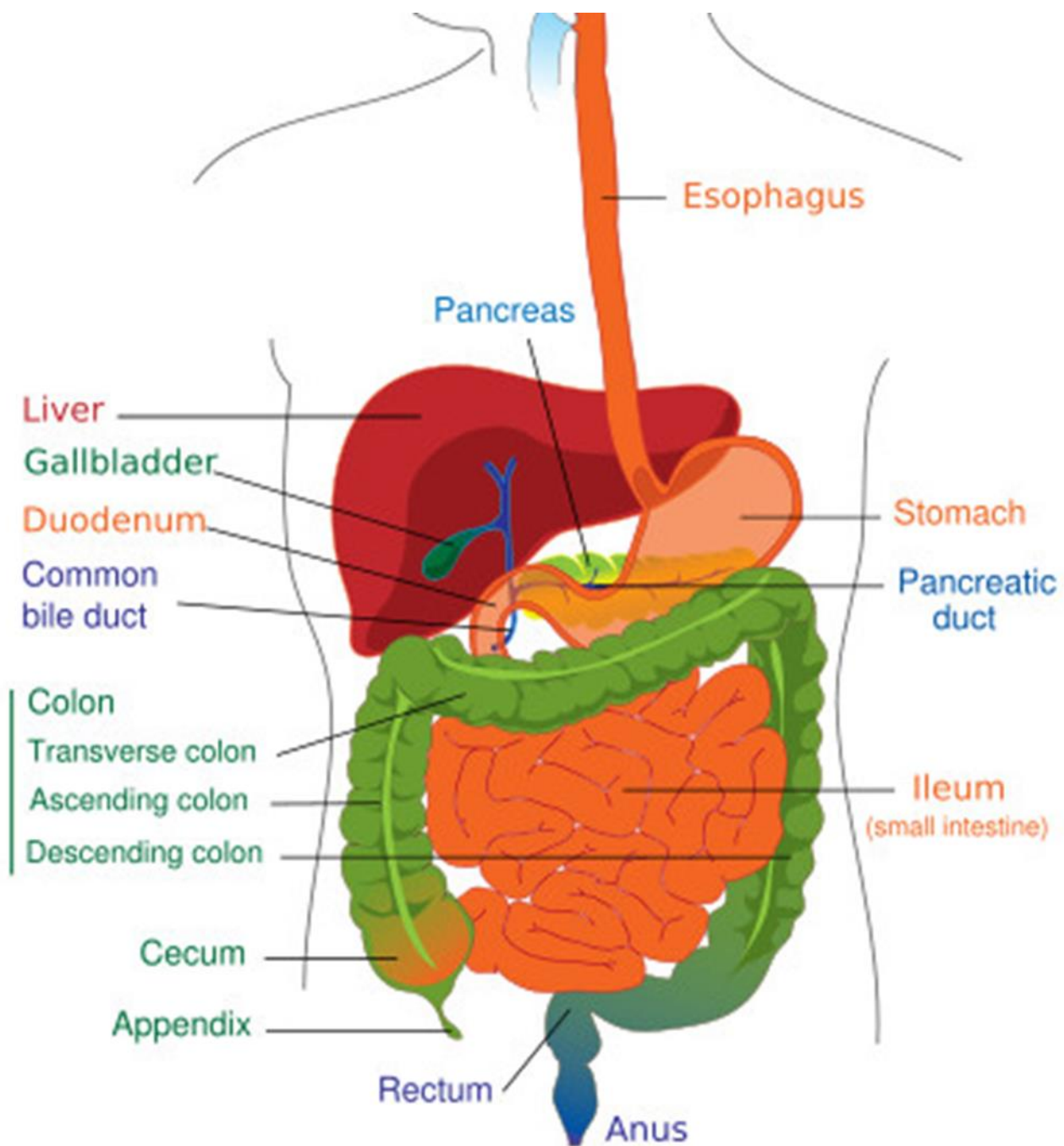
Peranan & fungsi Liver:

- Metabolisme KH, protein, lemak
- Detoxification & Excretion hsl akhir metabolisme
- Fs. Synthetic
- Kelenjar terbesar

Liver Function Test (LFT) (routine):

- Plasma bilirubin
- Transaminases- (ALT/AST)
- Plasma alkaline phosphatase (ALP)
- Plasma gamma-glutamyltransferase (GGT)
- Urine bilirubin & urobilinogen

- Prosedur untuk mendeteksi / mengukur derajat gangguan fungsi hati → Perubahan Kwantitatif / kwaitatif dari bahan dalam darah , urine dan tinja.
- Keterbatasan
 - Cadangan fungsi liver cukup besar .
 - Setiap macam LFT tidak spesifik.
 - Fungsi liver yang beraneka macam → perlu kombinasi beberapa test.



Dasar diagnosis hepatitis B akut

- **Gejala klinik >>**
 - Panas , mual, muntah, nyeri quadran kanan atas, ikterik.
- **LABORATORIUM :**
 - Integritas sel terganggu
 - Serum trans aminase (SGOT- SGPT) meningkat lebih dari dua Kali “uper limit “.
 - Fungsi sintesis hati terganggu
 - Fungsi ekskresi hati terganggu
 - **HBs Ag (+) → (kurang dari 6 bulan).**
 - **Kadar IgM anti HBc >>**

Blood returning to the systemic venous circulation
(through the hepatic vein to the vena cava)

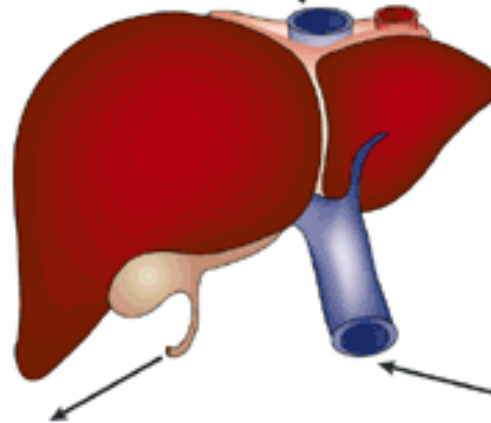
Metabolic regulation: Proteins
Sugars

Host defence: C-reactive protein
Complement components
Acute-phase proteins
Clotting factors

Blood from the arterial circulation
(through the hepatic artery)

Modified (for example, desialated) plasma proteins

**Nutrition, synthesis
and detoxification**



Bile to the intestinal lumen
(through the common bile duct)

Digestive juice: Bile salts

Excretory products: Detoxified chemicals
Breakdown products of haem

Intestinal blood
(through the portal vein)

Food: Carbohydrates
Peptides
Fatty acids

Immune cells: Lymphocytes
Dendritic cells

Problems: Lipopolysaccharide
Environmental toxins
Pathogens
Food antigens

FUNCTIONS OF LIVER

Metabolic
function

Excretory
function

Synthetic
function

Detoxification
function

Storage
function

LFT Fs. Metabolisme

- Metabolisme Karbohidrat: Galaktose Tolarance Test (GTT)
- Metabolisme Lipid : Cholesterol Total
- Metabolisme Protein : Albumin ,Globulin,
- Biosynthesis Clotting Factor: Prothrombin Time (PPT-INR)

LFT. Fs Synthetic

- Albumin
- Cholin Esterase
- Cholesterol
- ProtombinPT
- AFP (Alfa Feto Protein)

LFT Fs. Excretory & Detoxification

- Serum Bilirubin (Direk, Indirek & Total)
- Bile acid

- Bilirubin Urine.
- Urobilinogen Urine
- Urobilinogen Tinja.

Perubahan aktivitas Enzimatic

- SGOT/AST
 - SGPT/ALT (transaminase)
- 

→ Integritas sel

- LDH (Laktat Dehidrogenase)
- ALP (Alkali Phosphatase)
- Gamma GT (GGT)
- Cholinesterase

Tumor Marker

Berdasarkan reaksi Immunologi

- Alfa Fetoprotein (AFT)
- Carsino Embrionic Antigen (cCEA)
- PIVKA II

SERO MARKER

- **Hepatitis → HBs Ag, Anti HBs Anti HBc, HBe Ag, Anti Hbe, HBV – DNA**
IgM, IgG
- **Anti HCV**

Liver Function Tests

- Excretion, Detoxification
 - Bilirubin, NH₃
- Biosynthesis
 - Albumin, Clotting Factors (Prothrombin time-INR)
- Enzymes
 - Leak from damaged hepatocytes (aminotransferases)
 - Regurgitate from liver with impaired bile flow (alkaline phosphatase, 5'Nucleotidase, gamma glutamyl transferase)
- Immunologic
 - Immunoglobulins, Autoantibodies

CLINICAL MANIFESTATIONS OF LIVER DISEASE

- Jaundice
- Portal Hypertention
- Bleeding Esophageal varices
- Ascites
- Hepatic encephalopathy
- Altered drug metabolism
- Nutritional & metabolic abnormal
- Disordered hemostasis

DISEASES OF THE LIVER

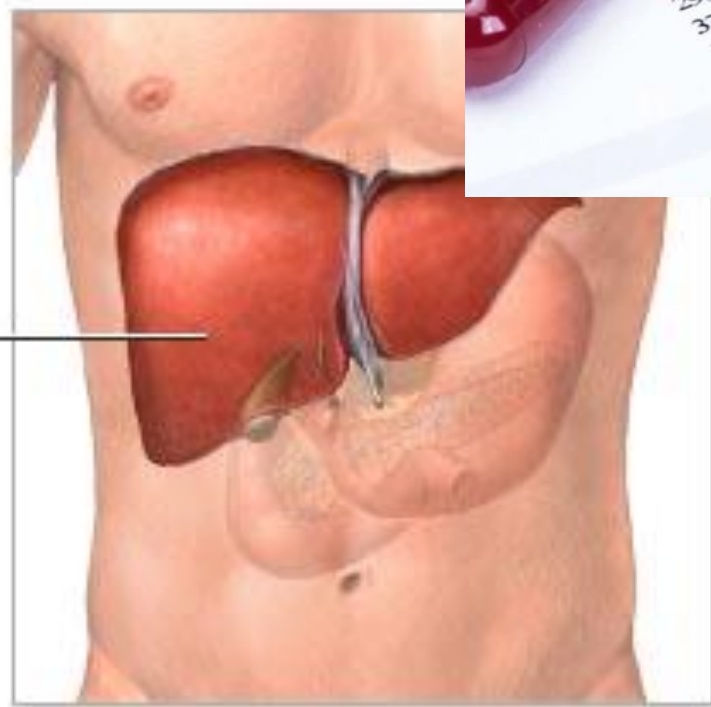
- Infection (viral hepatitis):
 - * Acute → - acute hepatitis
 - Fulminant hepatitis
 - * Chronic → - chronic Hepatitis
 - cirrhosis
 - Hepatoma
- Toxic (alcohol-related disease)
- Genetic (hemochromatosis)
- Immune (autoimmune hepatitis & primary biliary cirrhosis)
- Neoplastic (carcinoma)

Sampel (Pre-analitik)

Blood sample taken



Liver



Pemeriksaan Integritas sel hati

AST-ALT (Aspartat-Alanin Amino Transferase)

- SGPT / ALT (Serum glutamic pyruvic transaminase)
 - DIBUAT DI HATI
 - DI HATI TERLETAK → SITOPLASMA HATI
 - LEBIH KHAS UTK PENYAKIT HATI
- SGOT/ AST (serum glutamic oxaloacetic)
 - DIBUAT DI HATI DAN di OTOT
 - DLM SEL TERLETAK DI CYTOPLASMA DAN MITOKONDRIA
- RATIO SGOT / SGPT
 - KERUSAKAN SEL RINGAN / NORMAL – RATIO < 1
 - KERUSAKAN SEL PARAH -RATIO > 1

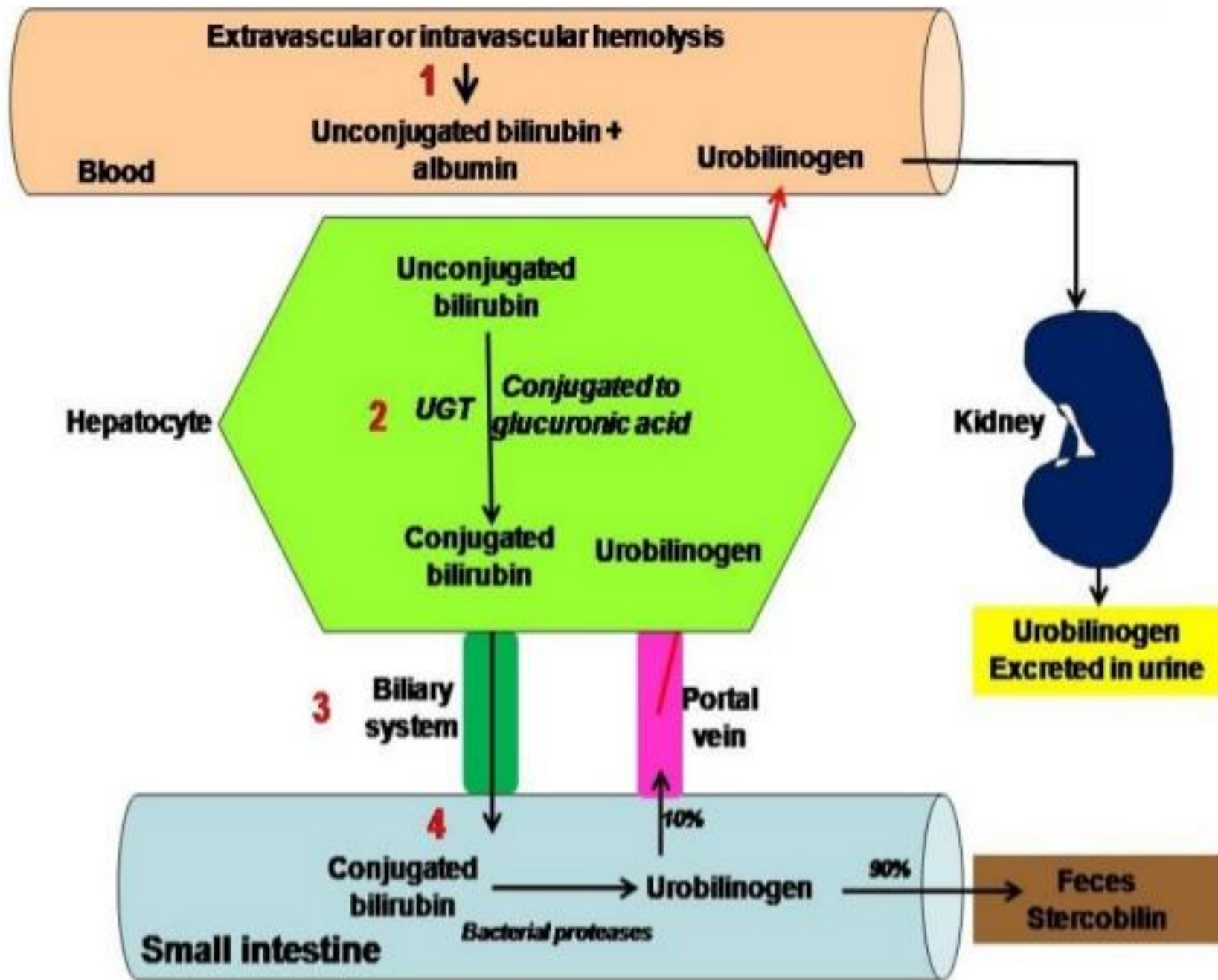
Bilirubin



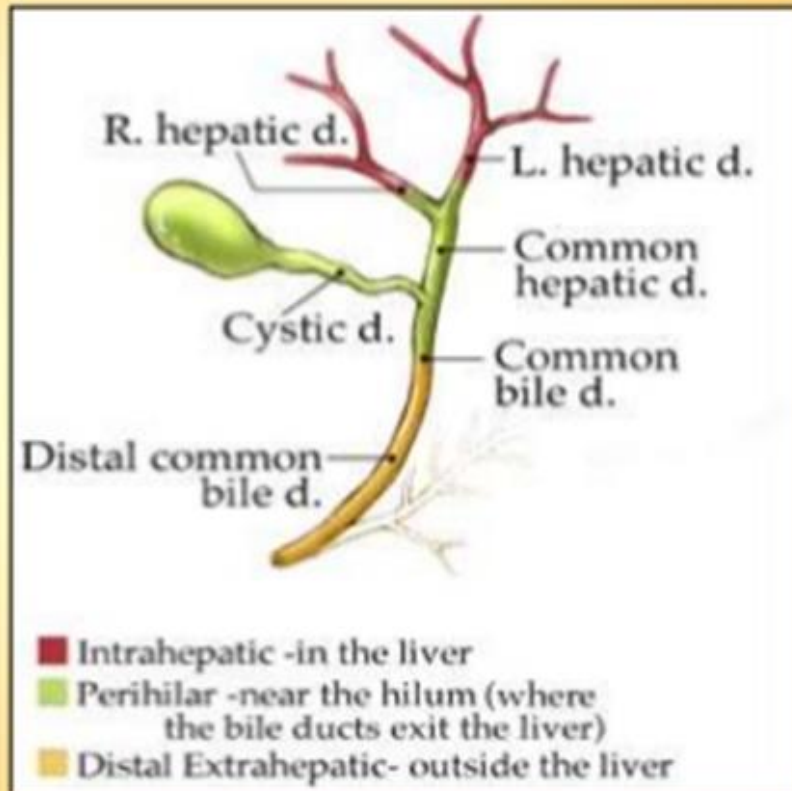
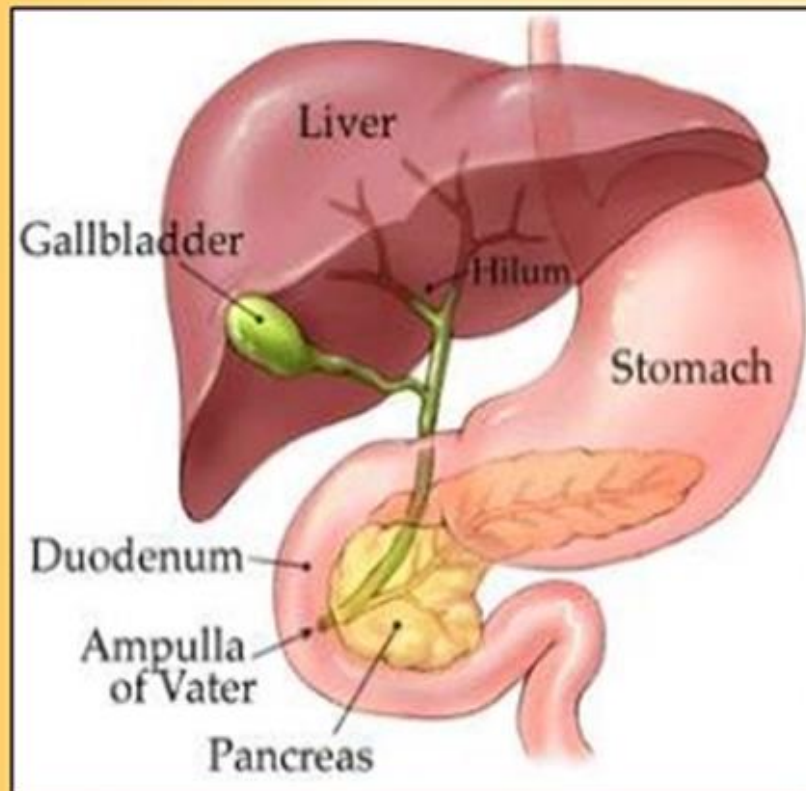
- Ada dua macam
 - Unconjugated
 - Conjugated
- Unconjugated bilirubin → tidak larut dalam air → bilirubin urin negatif
- Conjugated bilirubin larut dalam air → bilirubin uri positif.

Types of Bilirubin

- Indirect bilirubin = unconjugated bilirubin, insoluble in water and not excreted in urine
- Direct bilirubin = mono- or diglucuronide conjugated bilirubin; water soluble and excreted in urine
- Total bilirubin; the sum of direct and indirect



Excretion of Bilirubin



Bilirubin (serum) & bilirubin urin

- Bukan tes yg sensitif untuk skrining, karena cadangan hati besar.
- Bilirubin **penting untuk DD kausa kelainan hati** (hemolitik, obstruksi, parenkhymatous)
- Bilirubin uria positif selalu ada kel hati. Bahkan sblm ikterus nampak
- Bilirubin urin akan negatif lebih dulu drpd dalam darah.(urin sdh neg darah masih patologik)

Serum Bilirubin Elevations

Causes of Elevated Bilirubin	Disorder	Direct Bilirubin	Indirect Bilirubin	Bilirubinuria
Increased Production	Hemolysis, P.A., Thal	Normal	Elevated	None
Decreased Conjugation	Gilbert's Syndrome	Normal	Elevated	None
	Crigler-Najjar Syndrome			
Decreased Excretion	All types of Liver Disease	Elevated	Elevated	Positive

ALBUMIN (syntesa)

- Menurun pada **kelainan hati yg berat** / kronik
- Menggambarkan fungsi sintesis hati .
- Penurunan albumin akan diikuti dng peningkatan globulin dan gamma globulin
 - N (albumin) : 3,8- 5,2 gr %
 - Kadar dibawah 3 gr % → berat
- **Tidak khas** : → penyakit lain bisa memberi gambarn seperti diatas :
 - Gangguan ginjal,
 - malnutrisi
 - Plasma sel discrasia.

Serum Clotting Factors (INR/PT)

- Made exclusively in the liver (except for factor VIII)
- Short T 1/2 -- factor VII is 6 hrs: fibrinogen 5 days
- Evaluate with the INR or the prothrombin time
- INR/PT -- measures factors II, V, VII, and X
- Vitamin K dependent factors are II, VII, IX, X
- Because of the rapid turnover, 6 hrs, INR/PT useful in assessing severity of acute liver disease; e.g. - fulminant hepatitis

CHOLIN ESTERASE (Fs. Sintesa)

- Suatu plasma enzim
- Dihasilkan di hati
- Merupakan indeks utk mengetahui fg sintesa hati.

- Kadar yang normal → fg baik
- Kadar menurun →
 - kelainan fg hati, malnutrisi,
 - cirrosis, anemia, ca.

- Kurang bermanfaat untuk :
 - **Penderita dng sintesis protein yang meningkat :**
 - tirotoksisis,
 - sindroma nefrotik,
 - alcoholic faty liver.

ALKALI PHOSPHATASE

(Fungsi Ekskresi)

- DIHASILKAN DI :
 - HATI (di sal empedu , sinusoid) → (fs. ekskresi)
 - PANKREAS, USUS, **TULANG**
- DIBEDAKAN dng melihat → dengan memeriksa TFH lainnya
- Bila meningkat maka peningkatan ALP dari hati.
- Nilai normal : L 6-28 U/L ; P 4-18 U/L

- PADA OBSTRUKSI SALURAN EMPEDU
(BATU/ TUMOR) → MENINGKAT >>

- PENINGKATAN ALP >350 ng/ml → curigai keganasan

- ANAK s/d PUBERTAS ATAU HAMIL NAIK 2 - 2,5 → NORMAL.

KOAGULASI

- Semua faktor pembekuan darah dibuat dihati kec fx VIII.
- Faktor pembk yg vit K dependent : II,VII,IX,X
- Kek faktor ini → PPT (jalur Extrinsic) memanjang
- Kelainan PPT yang sembuh dng pemberian vit K menunjukkan kerusakan bukan dari hati
(tp krn defisiensi vit K)

Contact
Activation

Tissue
Factor

Intrinsic

Extrinsic

XII
Pre-K
XI
HMWK
IX
PL
VIII

VII

Common

Phos. Lipid
X, V
Prothrombin
Fibrinogen

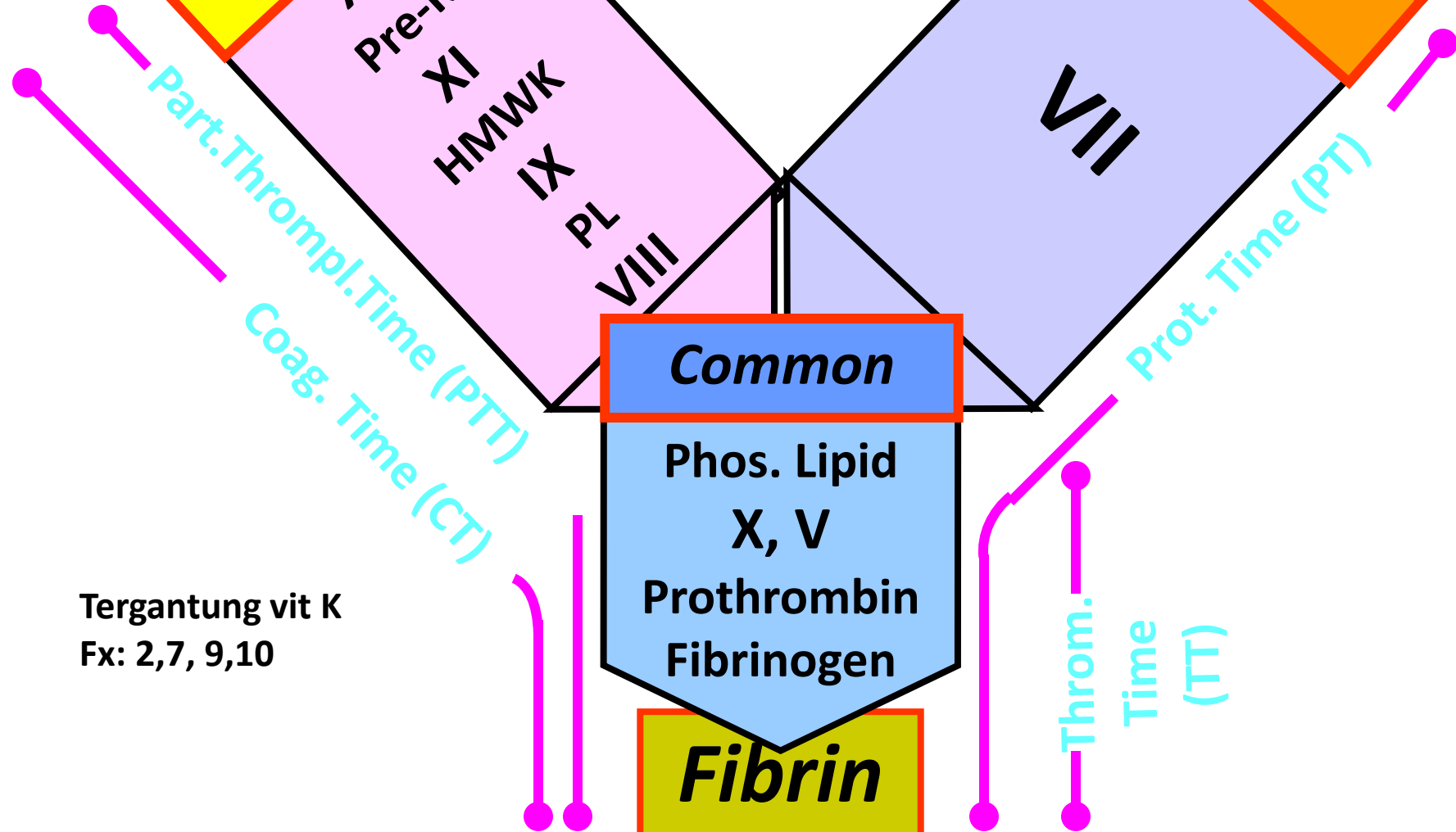
Fibrin

Part. Thrompl. Time (PTT)
Coag. Time (CT)

Prot. Time (PT)

Throm.
Time
(TT)

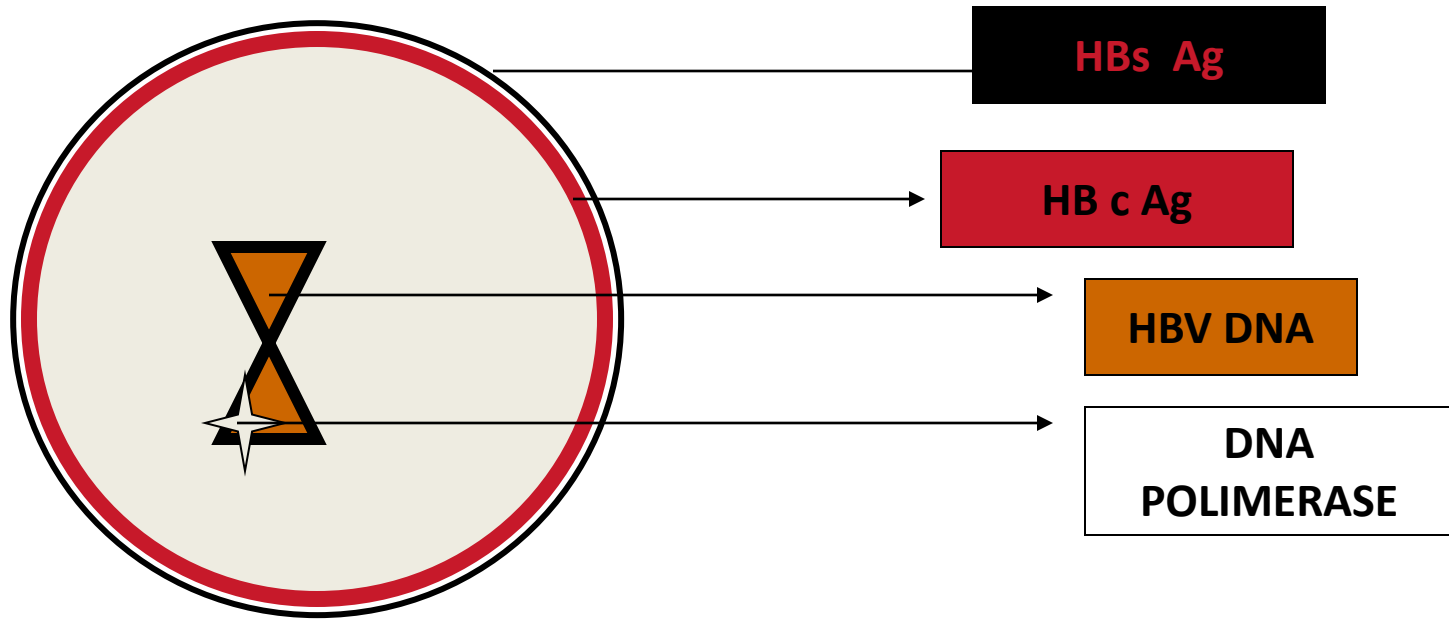
Tergantung vit K
Fx: 2,7, 9,10



SERO MARKER :

- HBs Ag, HBs Ab (anti HBs)
- Anti HBc.
- HBe Ag, Anti HBe
- HBV - DNA
- DNA POLIMERASE

VIRUS HEPATITIS B (partikel dane)

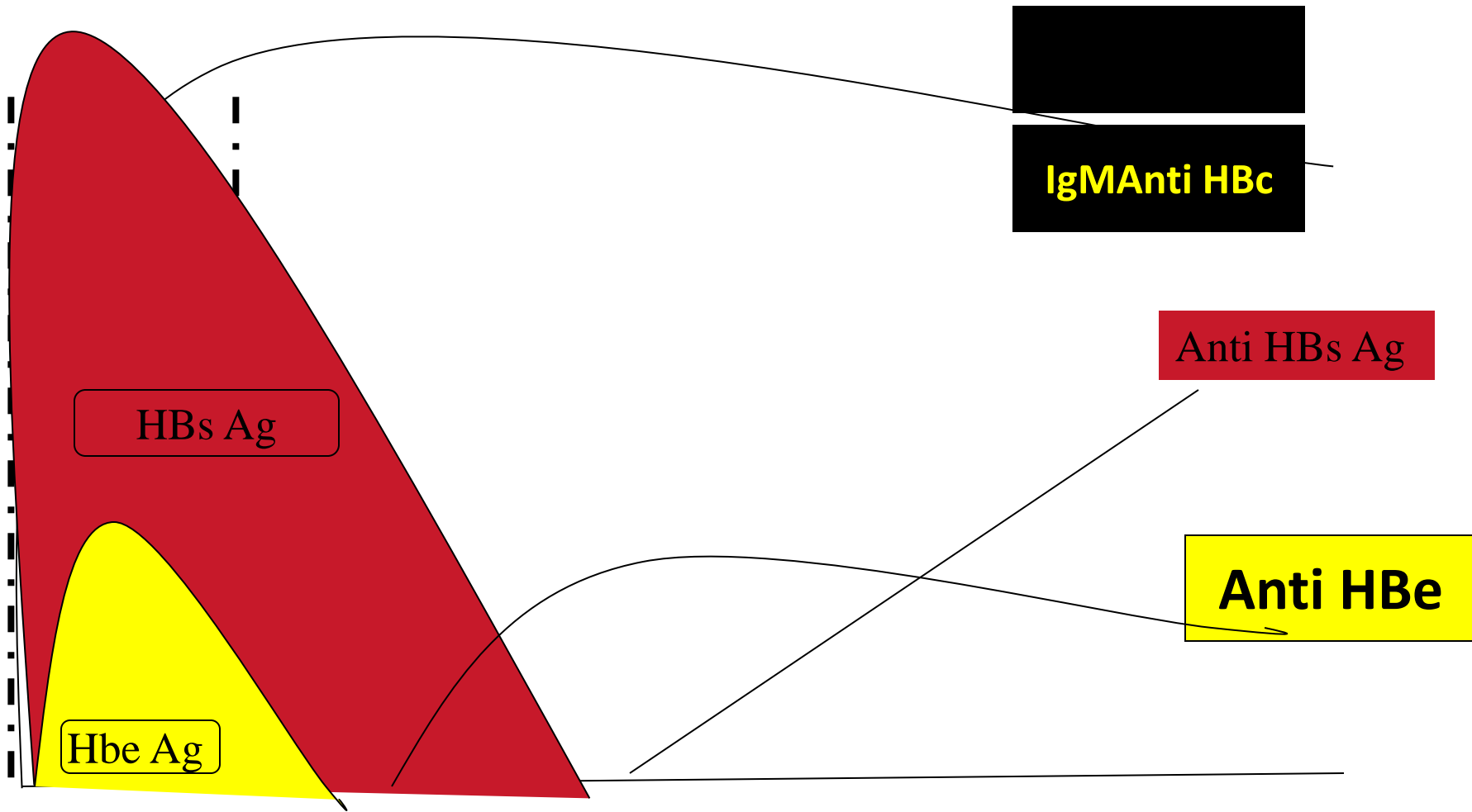


HBe Ag?

Non struktural (soluble)

Dibentuk dlm proses replikasi virus

Dibentuk dlm sel hati, disekresikan kedlm darah



HBe Ag, HBs Ag muncul hampir bersamaan.

HBc Ag tidak terdapat diserum.

HBs Ag

- Mrpkn manifestasi pertama INFEKSI hep- B.
- VIRUS MASUK KDLM TUBUH LEWAT :
 - TRANSFUSI, SUNTIKAN ATAU PER ORAL.
- BILA VIRUS MASUK, MAKA HBs Ag AKAN MUNCUL kira-2 ½ bln – 3 bln kmd.
- AKAN MENETAP SELAMA Gx KLINIK ADA bisa s/d 3 bln.
- Bila menetap s/d > 6 bln → kronik

ANTI HBs

- BILA MUNCUL BERARTI :
 - BERAKIRNYA INFEKSI HEPATITIS B.
 - PERLINDUNGAN TERHADAP INFEKSI BERIKUTNYA.
 - BERKURANGNYA RESIKO PENULARAN.

ANTI HBs

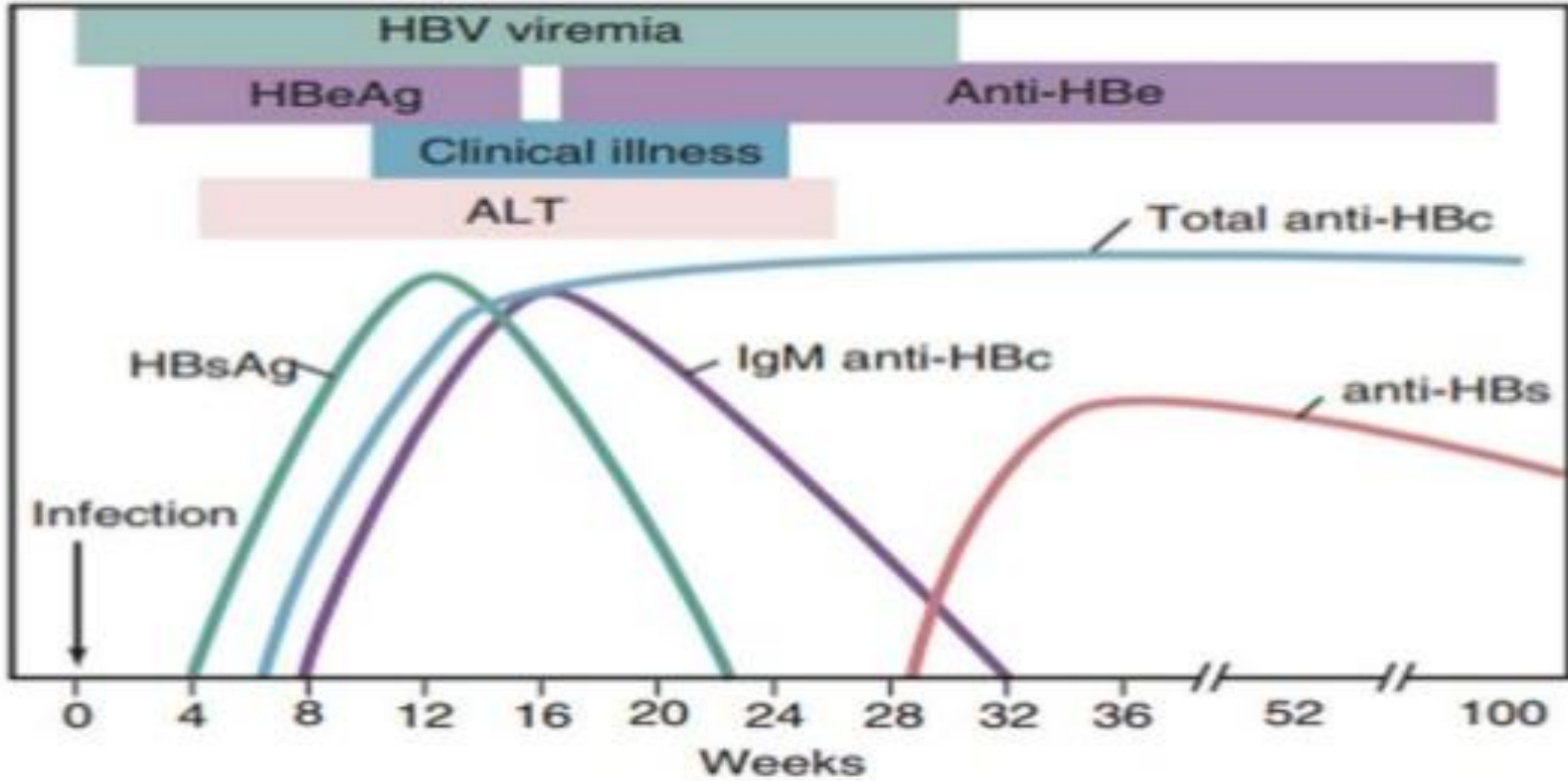
- Muncul setelah HBs Ag turun / negatif.
- Kecepatan munculnya tgt pada kecepatan pembersihan HBs Ag dlm darah.
- Jadi bisa muncul pada fase akut asal kdr HBs Ag sudah rendah.
- Bisa positif seumur hidup, (krn pustaka HBs Ag ada dlm nukleus sel hati terus tetap ada)

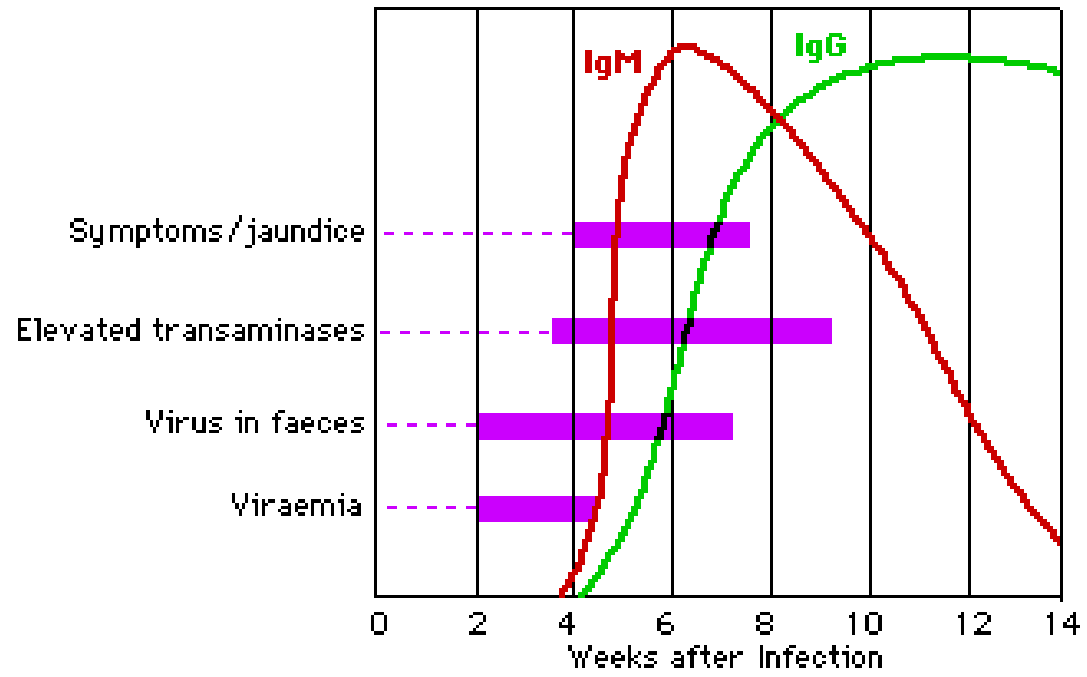
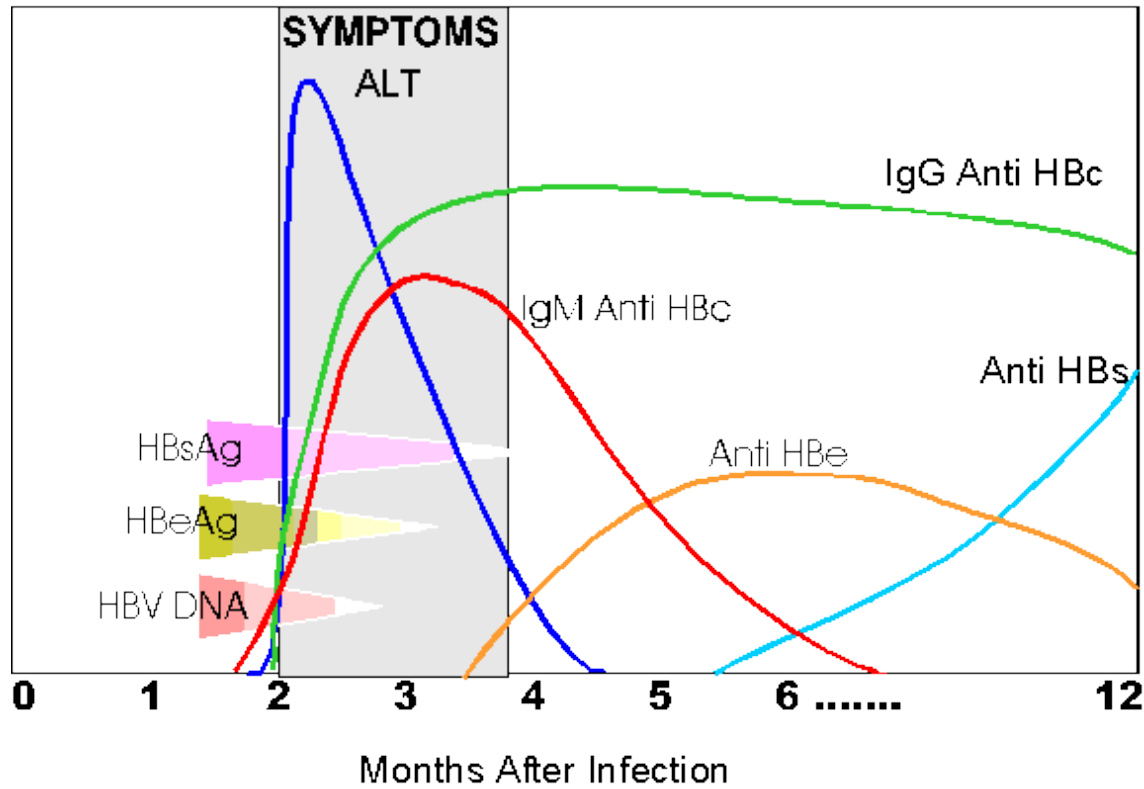
HBc Ag

- Merupakan Ag didlm partikel virus B
- Krn partikel virus B dibentuk di dlm sel hati , tidak di keluarkan ke dalam darah → maka
 - Ag (HBc Ag) tidak dapat dideteksi didlm darah
 - Yg bisa di deteksi adalah *anti HBc*

Course of acute hepatitis B virus (HBV) infection

Incubation period: The incubation period of the hepatitis B virus is 75 days on average, but can vary from 45 to 160 days.





ANTI HB c

Anti HBc muncul sejak awal karena HBc Ag terdapat dlm sel hepar sejak penetrasi virus.

Krn HBc Ag tidak terdapat diserum, mk anti HBc tidak membentuk imun komplek.

ANTI HBc

- Anti HB c (pos) → berarti dlm sel hati ada HBc Ag (terinfeksi oleh virus hepatitis).
 - Infeksi masa lalu.
 - Infeksi saat ini yg sdng aktif (akut/ kronik).
- Akan positif seumur hidup
- Karenanya; hal diatas bisa untuk skrining transfusi darah.

ANTI HBc

- Ada dua macam : IgM & IgG
- IgM :
 - Timbul pd fase akut → 90% Ig M .
 - Muncul juga pd fase kronik dengan reaktivasi.
 - o Karenanya IgM tdk dapat di gunakan untuk membedakan scr mutlak hepatitis kronik dan akut.
- IgG :
 - Fase kronik atau fase penyembuhan → komponen IgG > menonjol .

HBe Ag & anti HBe

- Protein non struktural dari virus hepatitis B
- Merupakan produk gen **pre core & core**.
- Di sekresikan ke dlm darah.

- Bila HBe positif berarti mrpk tanda bhw banyak partikel dane ada dlm darah.
 - virus dlm keadaan aktif.
 - virus sangat infeksius (penderita terinfeksi dan virus dlm keadan replikasi).

- **Bila titer (HBe) rendah dan didapatkan pula anti Hbe berarti aktivitas virus menurun.**

HBV DNA

- Positiv berarti ada partikel VHB yg utuh dalam tubuh penderita.
- Jadi sangat infeksius & replikatif.
- Tidak digunakan untuk diagnosis
- Bila HBV DNA positif dan **hanya anti HBc saja yang positif** punya arti saat ini penderita dalam keadaan terinfeksi.
(hepatitis B tersamar)
- ❑ Bila HBV DNA **negatif** dan **hanya anti HBc saja yang positif** punya arti Infeksi masa lalu

**Normal
liver**



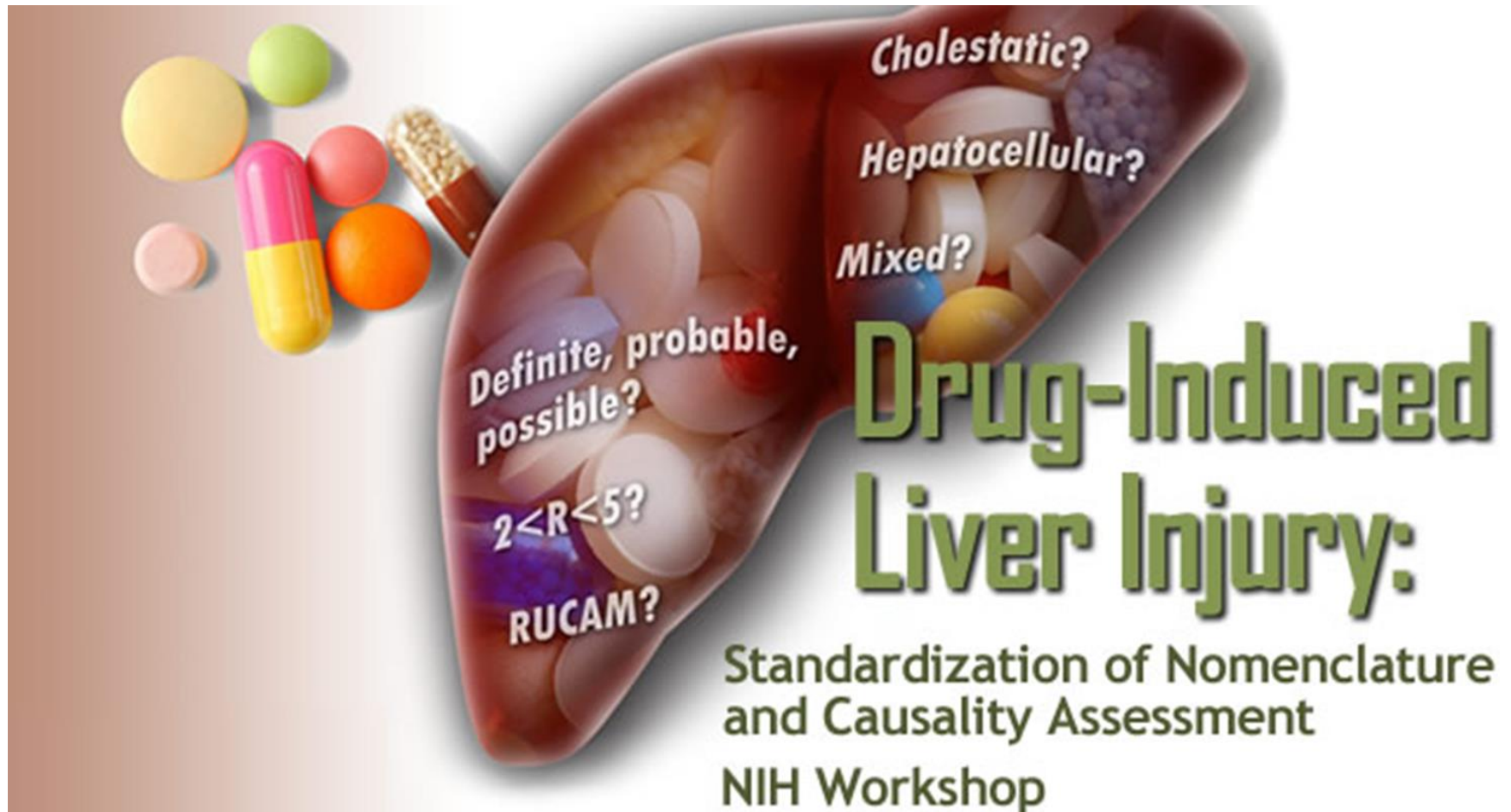
**Fatty
liver**



**Cirrhotic
liver**



Penelitian-Penelitian



Cholestatic?
Hepatocellular?
Mixed?
Definite, probable,
possible?
 $2 < R < 5?$
RUCAM?

Drug-Induced Liver Injury:

Standardization of Nomenclature
and Causality Assessment
NIH Workshop

Summary of Liver Function Tests

Secretory Function Based Tests

- Estimation of
- 1) Serum Bilirubin
 - 2) Urinary Bilirubin and Urobilinogen
 - 3) Van den Bergh Reaction

Excretory function based tests

- 1) BSP Retention test
- 2) ^{131}I Rose Bengal dye test

Metabolism Based Tests

- 1) Carbohydrate Metabolism
 - a) Galactose Tolerance test
 - b) Fructose Tolerance test
- 2) Lipid metabolism
 - a) Serum Total cholesterol Conc.
 - b) Esterified cholesterol Conc.
 - c) Ratio of Free: Esterified cholesterol Conc.
 - d) Faecal fat content estimation
- 3) Amino acid metabolism
 - a) Blood NH_3 level
 - b) CSF Glutamine level

Synthetic Function Based Tests

- Estimation of-
- 1) Serum Total Albumin
 - 2) Differential Proteins
 - 3) A:G Ratio
 - 4) Serum Fibrinogen
 - 5) Prothrombin Time and Index

Detoxification function based test

- 1) Hippuric acid Excretion test
- 2) MEGX Test
- 3) Anti pyrin Breath test

Serum Enzyme in liver disorder

- 1) ALT
- 2) AST
- 3) ALP
- 4) CGT
- 5) 5' Nucleotidase
- 6) LDH

Healthy Foods

