

# Karaciğer Enzim Profilineki Değişikliklerde Yaklaşımlar

Doç. Dr. Fulya GÜNŞAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, İzmir

## AMİNOTRANSFERAZLAR

Aminotransferazlar; aspartat aminotransferaz (AST, serum glutamik oksaloasetik transaminaz, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, serum glutamik pürivik transaminaz, SGPT), karaciğer hasarını ve karaciğer hücre nekrozunu belirlemede en sık kullanılan enzimlerdir. İlk kez 1955 yılında De Ritis ve ark. viral hepatitlerde AST yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Daha sonra Wroblewski ve LaDue diğer bir çok karaciğer hastalığında da bu enzimin yüksek olduğunu saptamışlar. Sonraki çalışmalarda da AST yüksekliği ile birlikte ALT yüksekliği de saptanmış bu enzimlerin karaciğer hücre hasarının göstergeleri olduğu düşünülmüştür. Ancak bu enzim testlerindeki yükseklik, bir çok karaciğer hastalığında mevcut olup hastalıkların arıncı tanısında sınırlı bir değere sahiptir (1, 2).

## AMİNOTRANSFERAZ ENZİMLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Her iki enzim için koenzim piridoksal fosfattır. Piridoksal fosfat enzim içindeki lizin residüsünü bağlar ve amino asitler ile geçici Schiff temelli reaksiyon oluşturur, amino grubunu alarak oxoaside transfer eder. AST enziminin katalizlediği reaksiyonda aspartatın alfa amino grubunu, ketoglutarik asitin alfa keto grubuna transfer ederek oksaloasetik asit oluşmaktadır.

Bu reaksiyon kısaca; Aspartat+alfa-ketoglutarat=oxaloasetat+ glutamat şeklinde özetlenebilir.

AST, karaciğer, kalp ve iskelet kasında, böbrek, pankreas ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu dokularda hasar olduğu zaman AST kana salınır ve serum seviyeleri yükselir. Serum AST yüksekliğinin hangi organdan kaynaklandığını belirleyen bir metod yoktur. Ancak hepatositlerdeki AST, % 80 oranında mitokondride ve % 20 oranında sitozolde olduğu için iki AST izoenzimi (mitokondriyal veya sitozolik) saptanabilmektedir.

ALT enziminin katalizlediği reaksiyonda ise alanin alfa amino grubunu ketoglutarik asitin alfa keto grubuna transfer ederek pürivik asit oluşmaktadır.

Bu reaksiyon kısaca; Alanin+alfa-ketoglutarat=pürivat+glutamat şeklinde özetlenebilir (1, 2, 3).

ALT enzimi hepatosit içinde de sadece sitoplazmada mevcuttur. ALT enzimi, karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. Ancak ALT ve AST enzim değerlerinin birlikte yükseldiği miyopati durumlarında bu spesifite zayıflamaktadır. ALT enzimi genellikle AST enzimi ile paralel olarak yükselme eğilimindedir AST'de yükselme olmaksızın

ALT'nin hafif veya orta derecede yüksekliği kronik hepatitlerin (özellikle hepatit C) ve karaciğer yağlanmasının özelliğidir (1, 2).

Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permeabilite artışına veya hücre nekrozuna bağlı olarak salınım gösterir ve bu olaylar serumda ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. ALT ve AST'nin herhangi bir zamandaki serum aktiviteleri dolaşıma girme ve ayrılmalannın nisbi oranını yansıtmaktadır. Enjekte edilen aminotransferazlar plasmada olduğu gibi interstisyel sıvı içinde de dağılırlar ve buradan diğer serum proteinleri gibi azar azar temizlenirler ve AST, ALT den daha hızlı temizlenmektedir. Muhtemelen de RES'deki hücreler tarafından katabolize edilmektedir. Hepatik sinüsoidal hücreler AST klirensi için major yapılarıdır. Aminotransferazlar idrarda bulunmaz ve safrada da çok küçük miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle de ALT ve AST'nin klirensinde biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmemektedir (3). Mitokondriyel AST enziminin salınımı için sitoplazmik AST izoenziminin veya ALT enziminin salınmasına göre daha şiddetli hücre hasarı gerekmektedir. Bu nedenle mitokondriyal/sitoplazmik AST oranı veya mitokondriyal/total AST oranının özellikle şiddetli hücre nekrozu ve alkolik karaciğer hastalığı için tanısıl olduğu öne sürülmektedir. Ancak çok az rutin laboratuvar mitokondriyal AST izoenzim aktivitesini ölçebilmektedir.

## ÖLÇÜMÜNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Hemoliz serum AST düzeyinde az miktarda yüksekliklere neden olmaktadır. Ancak hemoliz çok fazla ise enzim ölçümünü engelleyebilmektedir. Sağlıklı bir ölçüm yapabilmek ve eritrositlerdeki AST salınımını önlemek için enzim ölçümü için kan alındıktan kısa süre sonra plazma ve serum ayrılmalıdır. Üremide olası olarak B6 vitamini yetmezliğine bağlı olarak aminotransferaz seviyeleri düşük bulunmaktadır (4). Yasuda ve ark. tarafından da serum aminotransferaz seviyeleri düşük bulunmuş ve bu durumun B6 vitamini eksikliği ile ilişkiz olduğu öne sürülmüştür (5). Bazı araştırmacılar da aminotransferaz düzeyleri için seks ve vücut kitle indeksine göre normalleri belirlemenin faydalı olduğunu belirtmektedir (6).

Bazı laboratuvarlar hem AST hem ALT'yi, bazılar da sadece birini ölçmektedir. Bu enzimlerin nisbi değerleri tartışmalıdır. ALT, karaciğer hastalığı için

biraz daha spesifik olduğu için avantajlı olmasına rağmen pratik uygulamada değeri sınırlıdır. Artmış AST değerinin karaciğer hasarına bağlı olup olmadığını söylemek de zordur. Şimdilerde genel olarak kabul gören her iki enzimin de birlikte değerlendirilmesi gerekliliğidir. Çünkü, karaciğer yağlanması ve hepatit C de ALT yüksek iken AST normal sınırlarda olabilir. Ters durum ise siroz ve alkolik hepatitte AST yüksekliği varken ALT seviyelerinde hiç yükselme olmayabilir. Bu nedenle her iki enzimin birlikte değerlendirilmesi hastalıkların tanısına ulaşılmasında daha faydalı olmaktadır.

Serum aminotransferaz değerleri Tablo 1'de de görüldüğü gibi bir çok hastalıkta yükselebilmekte ve bu yükseklik 500U/L'ye çıkabilmektedir. Bu nedenle hastalıkların ayrıncı tanısında faydalıdır. Aminotransferazların çok yüksek değerlerinin hepatosellüler sarınlıklara, nisbeten daha az yükselmelerinin de tıkanma sarınlıklarına ait olabileceği şeklindeki tanısıl yaklaşım her zaman geçerli olmaktadır. Özellikle safra taşlarına bağlı tıkanma sarınlıklarında aminotransferaz değerlerinde çok belirgin yükseklikler ile de karşılaşılabilir (1).

**Tablo 1. Yüksek Serum Aminotransferaz Nedenleri.**

Hepatobiliyer hastalıklar
Miyokard hastalıklar
Pankreas hastalıklar
Kas hastalıklar
Alkol
<i>Karaciğer tutulmuşu yapan hepatobiliyer olmayan hastalıklar</i>
Obesite/diabetes mellitus
Hemakromotoz
Alfa 1 antitripsin eksikliği
HIV enfeksiyonu
Hipertiroidi
Çölyak hastalığı
İmmünglobulin ile bağlı AST

Çok yüksek ALT ve AST değerlerinin (normalin 20 katından fazla, 1000U/L den yüksek değerler) virüslere veya ilaçlara bağlı akut hepatitleri düşündürmelidir. Akut hepatitlerin başlangıç döneminde aminotransferazlarda belirgin yüksek değerler elde edilirken bu değerler zaman içinde hızla düşer ve tanısıl değeri azalır. Bir hastalığın başlangıç döneminde normal veya hafif derecede yüksek aminotransferaz değerleri akut hepatiti tanısını dışlayabilir (1, 2).

Belirgin transaminaz yüksekliği, akut kalp yetmezliği, safra taşlarına bağlı akut biliyer obstrüksiyon veya şok gibi kan basıncında aşırı düşüşlerin olduğu durumlarda da görülebilir. Bir çalışmada AST değerinin 3000 U/L üzerinde olduğu 56 hastanın yarısından çoğunda bu yükseklikten akut hipotansiyon gelişimi sorumlu tutulmuş ve bu hastalarda da yüksek mortalite saptanmıştır (1).

Transaminaz yüksekliklerinde önceki basal değerler biliniyorsa ki bu genellikle hastanede yatan hastalar için geçerlidir, hastalık tanısını koymak daha kolay olmaktadır. Viral hepatitlerde ve ilaçlara bağlı gelişen akut hepatitlerde sarılık başlamadan önce giderek turmanış gösteren bir transaminaz yüksekliği vardır. Hemen her ilaca bağlı transaminaz yüksekliği olabileceği gibi non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar, hidroksetil glutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri ve tüberküloz ilaçları sıklıkla suçlanan ilaçlardır (6). Şokta ve akut kalp yetmezliğinde ise transaminazlarda ani yükselme ve altta yatan problem çözülür ise benzer şekilde ani düşme saptanmaktadır.

Assendan kolanjit ile birlikte olan ekstrahepatik obstrüksiyonlarda, otoimmün hepatitte de transaminaz yükseklikleri olabilmekte ve yanlılıkla akut hepatit tanısı konmaktadır. Akut biliyer tıkanıklıklarda AST ve ALT seviyeleri 300IU/L üstüne çıkabilir ve bu değerler tıkanıklık düzelmese bile 24-72 saat içinde düşebilir (2).

Serum AST yüksekliğine neden olan nadir bir nedenden de AST enziminin yüksek moleküler ağırlıklı immün globulinler ile kompleks yaparak "makro-AST" oluşturduğu durumdur. Bu durum makroamilazemi ile benzer olup, tanısız kanışıklıklara neden olabilir. Immünglobulin genellikle IgG'dir ancak primer biliyer sirozlu hastalarda IgM tipi de olabilir. Makroenzim durumunu ancak AST'nin tek başına yüksek olup karaciğer testlerinde bozukluğa neden olan sık karşılaşılan durumlar ekarte edildikten sonra düşünelimdir (1-3).

Bir çok komplike olmamış akut viral hepatitte başlangıçtaki yüksek aminotransferaz değerleri 5 haftada normale yaklaşır ve 8 haftada % 75 olguda normale gelir. Akut hepatit C de aminotransferazlar genellikle 1000 IU/L 'nin altında olma eğilimindedir. Hepatit B, C ve D 'de transaminaz yüksekliklerinin devamı kronikleşmeye işaret edebilir ancak 6 aylık süre dolana kadar bu konu kesin değildir. A hepatitinde bile aminotransferazların normale dönmesi aylarca sürebilir ve hatta izlem esnasında

tekrar transaminazlarda yükselme ile karşılaşılabilir. Daha orta derecede olan transaminaz yüksekliklerine (2-10 kata kadar olanlar) kronik hepatosellüler hastalıklarda, hepatik infiltrasyon veya neoplazi, kolestatik sarılık veya akut hepatitin başlangıç döneminden sonra rastlanılmaktadır. Alkolik siroz ve infiltratif hastalıklar dışındaki diğer patolojilerde ALT yüksekliği daha sık görülmektedir. Kundrotas ve ark. 19877 kan dönörünün 99'unda (% 0.5) ALT yüksekliği (55 U/L den yüksek) saptanmış olup 87 olguda bir neden bulunamazken, 4 olguda akut hepatit B, 4 olguda anti HCV pozitifliği, 2 hastada otoimmün hastalık, bir hastada kolelitiasis ve bir hastada da akut appendisit ile ALT yüksekliğini ilişkilendirmişlerdir (7). Son yapılan araştırmalar ile de gelişmiş ülkelerde obezite ile birlikte olan karaciğer yağlanması diğer bölgelerde de hepatit C'nin ALT yüksekliğinin önemli bir nedeni olduğu ortaya konmuştur (1). Her iki durumda da orta derecede olan ALT yüksekliğine gama-glutamiltansferaz seviyelerindeki benzer yükseklik eşlik etmektedir.

Aminotransferaz seviyelerindeki minör artışlar genellikle normalin 2 katından azdır ve bu tür hastaların karaciğer biyopsilerinde karaciğer hasarına ait bulguların minimal olarak saptanmıştır. Bu şekilde enzim değişiklikleri, özellikle ALT seviyelerindeki değişimler ile uyumlu olup sağlıklı bireylerde kısa süreli ancak yoğun alkol alımını takiben AST düzeylerindeki değişimlerde de görülebilir. Obez hastalarda izlenen hafif transaminaz yükseklikleri % 10 kilo kaybı ile normale dönebilmektedir (2)

Akut karaciğer hastalıklarında, nispeten hafif yükselmeler ile bazen karşılaşmakta hatta bu olgular fulminan hepatit olguları olabilmektedir. Wilson hastalığında tam nedeni bilinmemekle birlikte AST düzeyleri ALT ile orantısız olarak düşük olabilmekte, hatta bu olgular fulminan hepatit veya subakut hepatik nekrozla kendini gösterebilen hastalığın ağır seyrettiği hastalar olabilmektedir (1).

Yüksek aminotransferaz düzeyleri çölyak hastalığı olan erişkinlerin % 40'ında ve çocukların ise % 54'de vardır. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde, yağlanma, inflamasyon ve fibrozis saptanmaktadır. Diğer yandan izole ALT ve AST yüksekliği olan sağlıklı kişilerin 1/3-1/2'sinde testler tekrarlandığında normal değerler elde edilmektedir (3)

Karaciğer hastalıkları daima kendini aminotransferaz yüksekliği ile göstermemektedir. Enzim seviyeleri kompanze sirozlu hastalarda veya kronik ve tam olmayan obstrüksiyonu olanlarda normal

olabilmektedir. Kronik hepatit C tanısı olan hastaların % 50'sinden fazlasında aminotransferaz seviyeleri normaldir (8). Hemodializ hastalarında aminotransferaz düzeyleri düşüktür ve bu nedenle kronik hepatit C şüphesinde hepatit C'nin serolojik göstergeleri rutin olarak kontrol edilmelidir (5). Özellikle serum AST, üremili hastalarda azalmaktadır ve diyalizden sonra AST'nin yükselmesi olası olarak dializabl bir maddenin üremik hastalarda AST aktivitesini inhibe ettirdiğini düşündürmektedir (3). Ayrıca AST aktivitesi oda sıcaklığında serumun bekletilmesi ile de azalmaktadır. Ancak piridoksal 5 fosfat ilavesi ile serum AST aktivitesi 7 güne kadar uzatılabilir. Serum buzdolabına konursa veya dondurulursa serum AST 28 gün boyunca aktivitesini koruyabilir.

Bir çok araştırmacı AST-ALT oranını kullanarak hastalıkların ayırtıcı tanısına gitmeye çalışmıştır. Genel olarak ALT aktivitesi, AST aktivitesini toksik ve viral hepatitlerde kronik aktif hepatitte ve kolestatik hepatitte aşmaktadır. AST'nin ALT'ye göre yüksek olduğu durumlar ise alkolik, neoplastik veya infiltratif karaciğer hastalığı ve non-biliyer sirozdur. AST'nin ALT'ye oranı alkolik hepatit ve/veya sirozda 2'nin üzerindedir ve bu durum ekstrahepatik obstrüksiyon, viral hepatit gibi bu oranın 2'den az olduğu durumlardan ayrımda faydalı bilgiler vermektedir (1). Gama glutamil transpeptidaz'ın 2 kat veya daha fazla yüksekliği AST/ALT oranının en az 2/1 olması kuvvetli bir şekilde alkolün kötü kullanımını desteklemektedir (6). Giannini ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada AST/ALT oranı kronik hepatitlerde, karaciğer fibrozisi ile karaciğer sirozlarında da Child Pugh skoru ile korelasyon göstermiş ve AST/ALT oranı, trombosit sayısı, MEGX (monoetilglisinexylidide) ve protrombin zamanı, siroz varlığı ile ilgili bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur (9). Ancak AST/ALT oranına bakarak bir ayrıma gitmek klinik uygulamada her zaman geçerli olmamaktadır ve bu oranın sensitivitesi ve spesifitesi % 70 dir. Bu oranın 2'nin üzerinde olması post-nekrotik siroz, kronik hepatit, Wilson hastalığı'nda görülebilmektedir (1). Düşük hepatik ALT seviyesi alkoliklerdeki yüksek AST-ALT oranına neden olmaktadır. Kronik viral hepatitlerde ve primer biliyer sirozda AST-ALT oranında artışın görülmesi sirozun gelişmiş olduğunun göstergesidir (1, 3). İlerlemiş ve siroza gitmiş karaciğer hastalığındaki AST/ALT oranındaki AST lehine artışın nedeni konusundaki teoriler kesinlik kazanmamıştır (10, 11). Kamimoto ve ark. sinüsoidlerdeki karaciğer hücrelerinin serumdan AST klirensinde rol oynadığını ve

ilerlemiş fibrozis ve sirozda sinüsoidal fonksiyonun progresif olarak bozulacağı için AST düzeylerinde yüksekliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür (12).

AST düzeyindeki değişikliklerin bilirubin, alkalen fosfataz, ve diğer parametrelere göre nisbi değişimi farklı hepatobiliyer hastalıkların tanısında kullanılmak istenmişse de bu parametreler arasında net bir değişim ilişkisi saptanamamıştır. AST/bilirubin oranı faydasızdır. AST/alkalen fosfataz oranı akut hepatit ile tıkanma sarılığını ayırmada kullanılmak istenmişse de % 5-10 olguda bu oran faydasız bulunmuştur (1).

AST seviyesi karaciğer hastalığı dışında miyokard infarktüsü, myokardit ve pulmoner emboli gibi durumlarda yükseklebilmektedir. AST ve ALT düzeyleri, Duchenne distrofisi, aktif polimiyozit veya hipotiroideide rastlanan myopatilerde, intramusküler injeksiyon veya bazı travmalardan sonra yüksek olabilir. Serum kreatin kinaz ölçümleri aminotransferaz yüksekliklerinin kas kökenli olup olmadığının ayrımda oldukça değerlidir. Kas hastalıklarında enzim seviyeleri genellikle 300U/L altındadır. Nadiren rabdomyolizde akut hepatosellüler hastalıklarda izlenen oranlara yaklaşabilir (3). Karaciğer hastalığı olan bir olguda beraberinde iskelet kası hastalığı da varsa tanıda kanışıklıklara yol açabilir. Kronik alkoliklerde ağsız kronik myopati siktir ve yoğun içmeyi takiben akut myopati de görülebilir. Bu şekilde gelişen myopatilerin transaminaz yüksekliklerine katkısı olmaktadır.

Obez hastalarda obstrüktif uyku apne sendromunda da özellikle sabahları aminotransferaz yüksekliği olabildiği ve nasal positif hava yolu basıncı uygulaması ile aminotransferaz düzeylerinde düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir (13).

Diyet de aminotransferaz seviyelerini etkileyebilir. Parikos ve ark.'nın gösterdiği gibi yüksek kalorili ve yüksek karbonhidratlı diyetler aminotransferazlarda yükselmelere neden olabilir. Ancak kişinin devamlı alışılmışın çok dışında bir diyet alışkanlığı yok ise kronik olarak aminotransferaz yüksekliği yapması beklenmemelidir (14).

Tablo 2'de belirgin bir semptomu olmayıp aminotransferaz yüksekliği saptanan hastalarda ilk aşamada yapılması gereken testlerin özeti izlenmektedir. Tablo 2'de önerilen testlere rağmen halen aminotransferaz yüksekliği saptanamıyorsa perkutan karaciğer biyopsisi yapılması önerilebilir. ALT ve AST düzeyleri normalin 2 katından daha az yüksek ise ve kronik karaciğer hastalığı bulgusu yok ise hastanın izleme alınması da tercih edilebilir.

**Tablo 2.** Aminotransferaz enzim testleri yüksek, semptomu olmayan hastalarda aminotransferazlardaki yükseklik nedenini ortaya koyabilecek testler

Test	Tanı
<b>Başlangıç Testleri</b>	
Serumda Hepatit C antikorı aranması	Hepatit C antikorı (+) ise kronik hepatit C,
HbsAg, Anti Hbs ve anti Hbc	HbsAg ve Anti Hbc (+) liği varsa kronik hepatit B,
Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi	Demir aşın yüklenmesi varsa hemakromotoz,
Serum seruloplasmin	Seruloplasmin düşüklüğü (hasta 40 yaşından da küçük ise) varsa
Wilson hastalığı,	
Serum protein elektroforezi	Poliklonal immunglobulin artışı otoimmün hepatit,
Serum protein elektroforezi	Alfa globulin bandında belirgin azalma var ise alfa 1 antitripsin, eksikliği araştırılmalıdır.
<b>Ek testler</b>	
Hepatit C virüs RNA'sı için PCR	Viral RNA kronik hepatit C yi,
Alfa 1 antitripsin fenotipi	ZZ fenotipinin varlığı alfa 1 antitripsin eksikliğini
Serumda antiendomyosial ve anti gliadin antikor	(+) test çöliak hastalığını
Kreatinin kinaz ve aldolaz ölçümü	Yüksek değerler çizgili kas hastalığını düşündürmelidir.

Bu tür bir yaklaşım maliyet açısından da en uygun yoldur (6). Ayrıca da bu tür kronik ALT ve AST yüksekliği olup viral, metabolik ve otoimmün hastalıkların ekarte edilmiş olduğu hastalarda karaciğer biyopsisi yapıldığında çok az sayıdaki hasta grubunda tanı veya tedavi yaklaşımı değişmiştir (15).

ALT ve AST düzeyleri ısrarlı bir şekilde normalin 2 katından daha yüksek seyrediyor ve yine tablo 2 deki yaklaşımlara rağmen neden bulunamıyorsa karaciğer biyopsisi yapmak en uygun yaklaşım olacaktır. Bu durumdaki hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması tanıyı ve hastanın yönlendirilmesini çok az değiştirecek olmasına rağmen hastaya ve izleyen hekime ciddi bir hastalığın olmadığı konusunda bir delil oluşturmaktadır (6).

## ALKALEN FOSFATAZ

Alkalen fosfatazlar aktif merkezde serin içeren çinko metalloenzim ailesindedir. Çok sayıdaki organik fosfat esterlerinin hidrolizlerini özellikle alkalen pH'da katalizleyen enzim grubudur. Çeşitli ortofosfatlardan inorganik fosfatların salınımına neden olur ve hemen hemen tüm dokularda mevcuttur. Doğal substratların pirofosfat, fosfoserin ve fosfoditiletanolamin içerdiği düşünülmektedir ve intestinal alkalen fosfataz Ca iyonuna bağımlı ATPase gibi aktivite gösterebilir. Karaciğerde alkalen fosfataz, histokimyasal olarak safra kanallıklarının mikrovilluslarında ve hepatositlerin de sinüsoidal yüzeyinde bulunmaktadır. Farklı alkalen fosfataz

enzimleri için gen sekansları yapılmıştır. Karaciğer, kemik ve böbrek kökenli alkalen fosfatazın aynı genden, intestinal ve plasenta kökenli alkalen fosfatazın ise farklı genlerden transkripsiyona uğradığı düşünülmektedir (1).

Normal serumdaki alkalen fosfataz aktivitesi başlıca kemik ve karaciğer izoenzimlerine bağlıdır. İntestinal fosfataz normal bireylerin % 20'sinde mevcut olup total alkalen fosfataz aktivitesinin en fazla % 20'sini oluşturabilir (1, 3). Barsakta iki farklı mRNA ile 2 farklı alkalen fosfataz izoenzimi sentez edilmektedir ki bunlardan biri fırçamsı kenar üzerinde iken diğeri plasmaya salınmaktadır (2).

## ÖLÇÜM

Bir çok laboratuvar da total serum alkalen fosfataz aktivitesi standart 'karaciğer fonksiyon testi' olarak bilinmesine rağmen karaciğer hastalığı olmadan da alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliğine sıkça rastlanılmaktadır.

Ölçüm için çeşitli metodlar vardır ancak uluslararası olarak önerilen referans metodda 2-amino-2-metil-propanol gibi alkalen transfosforile edici tampon içinde p-nitrophenol phosphate'ı substrat olarak kullanılmaktadır. Ölçüm sırasında hemoliz olmamış serum gereklidir. Heparinli plazma da ölçüm için kullanılabilir. Sitrattlı, oksalatlı veya EDTA'lı plazmalar irreversible enzim inaktivasyonu yaptıkları için alkalen fosfataz ölçümü için kullanılmamalıdır (1).

Alkalen fosfataz ölçümü sonucunda elde edilen değerlerin referans aralığı kullanılan metoda, yaşa, cinsiyete ve kişinin kilosu, sigara içimi gibi diğer bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Alkalen fosfataz 20 yaşına kadar normal erişkin değerinin üzerindedir. Ayrıca yeni doğan döneminde ve kemik büyümesinin hızlı olduğu ergenlik döneminde yine alkalen fosfataz düzeyi yüksek değerlerdedir. Bu durum osteoid dokudan enzimin kana salınışına bağlı olmaktadır. Yaşlılarda da erkeklerde daha çok karaciğer kökenli ve kadınlarda da menopoza sonrası dönemde kemik kökenli alkalen fosfatazda yükseklikler görülebilmektedir. Serum alkalen fosfatazı 40-65 yaşları arasında yükselmeye başlar ve örneğin 65 yaşındaki sağlıklı bir kadının 30 yaşındaki sağlıklı bir kadına göre alkalen fosfataz düzeyi % 50 oranında daha yüksektir (6). Özellikle B ve O kan grubu olan ABH eritrosit antijenini taşıyan Lewis antijeni negatif olan olgularda yağlı bir öğünü takiben intestinal izoenzime bağlı olarak post-prandial alkalen fosfataz yüksekliği olabilir (1, 3).

Normal bir gebelikte alkalen fosfataz aktivitesi 3. ayda yükselmeye başlar ve hamileliğin geç dönemlerinde normal erişkin bir kadındaki değerlerin 2 katına çıkar. Doğumdan sonraki 1-2 hafta da yüksek kalır (1). Gebelikteki artışın ana kaynağı plasentadır. Serumdaki kemiğe spesifik alkalen fosfataz düzeyi en az 6 ay süt veren annelerde diğer emzirme yapmamış annelerdekinden yüksektir. Çeşitli alkalen fosfataz izoenzimleri identifiye edilerek çeşitli metodlar ile ölçüm yapılabilir. Total alkalen fosfataz düzeyi normal olduğu halde bu izoenzimlerden herhangi birisinde yükseklik saptanabilir.

Alkalen fosfataz izoenzimlerinin rutin ayırımında elektroforez (sellüloz asetat, agarose, polyakrilamid jel) kullanılabilecek bir yöntemdir. Normal serumdaki karaciğer ve kemik izoenzimleri benzer oranlarda bulunmaktadır ve her iki tipin aynı güç olabilmektedir. Plental ve intestinal izoenzimlerin aynı kolayca yapılabilmektedir. Karaciğer veya kemik kökenli alkalen fosfatazın ayırımında wheat germ afiniteli elektroforez kullanılabilir (16). Ayrıca polyakrilamid jel tabakaları en güvenilir metod olup karaciğer, kemik barsak ve plental izoenzimlerin ayırımında en güvenilir metodur (3). Tümör izoenzimleri, yüksek moleküler ağırlıktaki safra izoenzimleri ve bir veya daha fazla çalışmamış hepatik izoenzimler de elektroforez ile saptanabilirler. Alkalen fosfataz izoenzimlerinin ayırımında başka yöntemler de kullanılmaktadır.

Karaciğer ve kemik kökenli alkalen fosfataz üre veya guanidin ile farklı inhibisyonlar oluşturur ancak bu farkların az olması ve farkı belirlemede hataların fazlaca olması nedeni ile bu inhibitörler de pek kullanılmamaktadır. Plental alkalen fosfataz ve bazı kanserlerde görülen izoenzimler (Regan izoenzim) 15 dakikada 56-C de ısıya maruz kalma ya tam olarak dayanıklıdır. Kemik, barsak ve karaciğerden derivate olan enzimler ısı ile kısmen inaktive olur (3). Karaciğer alkalen fosfatazı, kemik kökenli olana göre ısıya karşı daha stabildir. Ancak ısı duyarlılığına göre yapılan ölçümler sabır gerektiren işlemler olup ve dikkatli ölçüm yapılmadığı takdirde hatalı sonuçlara neden olabilmektedirler. Monoklonal antikorlar da diğer dokulardan gelen alkalen fosfataz enzimleri ile kanışıklığa yol açmadan karaciğer ve kemik kökenli alkalen fosfatazın ayırımını yapabilir. Ancak bu konuda uygun klinik uygulamalar henüz yoktur. Wheat germ lektin presipitasyonu kullanılarak yapılan kemik ve kemik dışı kökenli enzim aktivitesini ölçme en uygun yöntem olup giderek daha popüler olmaktadır.

## ALKALEN FOSFATAZ VE KARACİĞER HASTALIĞI

1933 yılında ilk kez Roberts safra kanal obstrüksiyonunda artmış serum alkalen fosfataz aktivitesi saptamış ve ayrıca toksik ve enfeksiyona bağlı sanlıklarda daha hafif düzeyde alkalen fosfataz yüksekliklerinin olduğuna işaret etmiştir. Bu yükseklik de safra fosfatazının regürjasyonuna bağlanmıştır (1). King ve Armstrong'da 1934 yılında serum alkalen fosfataz ölçümü ile ilgili metodunu bulmuş ve 30 King-Armstrong (KA) dan yüksek değerlerin büyük safra kanalı tıkanıklıklarında görüldüğünü öne sürmüştür. Ancak hepatit ve sirozda da 30 KA'dan yüksek değerlerin görülebildiği bu nedenle sanlıkların ayırıcı tanısında fosfataz düzeylerinin değerinin sınırlı olduğu diğer araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur.

Karaciğerde farklı iki alkalen fosfataz formu vardır. Sinüsoid ve kanalikül membranında olduğu gibi sitozol içinde de enzim bulunmaktadır ve safraya bol miktarda salgılanmaktadır (1-3). Serum alkalen fosfataz düzeyleri bir çok karaciğer hastalığında yükseklikle birlikte en sık safra akımının engellendiği intra veya ekstrahepatik kolestazda veya primer-metastatik karaciğer tümörlerinde yükselmektedir. Uzamış kolestaz olgularının % 75'inde alkalen fosfataz 4 kat veya daha fazla yüksektir (3). Esas olarak kanser, ana hepatik kanaldaki taş, sklerozan kolanjit veya safra kanalı darlığında

alkalen fosfatazın yükselme oranları arasında fark yoktur (3). Karaciğer hastalığında yüksek plazma alkalen fosfataz değerleri karaciğerden ekskresyonun yetersizliğine bağlı değildir. Neden alkalen fosfatazın messenger RNA'sının artmış translasyonu sonucu sentezin artmasına bağlıdır (2, 3). Burada hasarlı karaciğer hepatik alkalen fosfatazı serumda geri salınım şeklinde vermektedir. Bu olayı uyaran maddelerin de safra asitleri olduğu zannedilmektedir (2, 3). Hayvan çalışmalarında da göstermiştir ki safra kanallarının bağlanması sonrasında alkalen fosfatazın karaciğerde sentezi artmaktadır. Hepatik izoenzimler iki türdür; 1. Hepatositlerden salınan yavaş tip 2. Plazma membranından köken alan yüksek moleküler ağırlıklı biliyer alkalen fosfataz hızlı tiptir. Biliyer tıkanıklık ile kanadiküler membrandaki alkalen fosfataz retansiyona uğramış safra tuzları ile solubl hale gelir ve fragmanlara ayrılarak etrafa dağılır ve transsellüler endositoz veya parasellüler regürjitasyon ile plasmaya ulaşmaktadır. Total serum alkalen fosfataz aktivitesine göre biliyer enzim biliyer tıkanıklığı belirlemede daha iyi bir göstergedir.

Alkalem fosfatazın 3 kate kadar olan yükseklikleri viral hepatit, kronik hepatit ve sirozda görülebilmektedir. Akut viral hepatitte alkalem fosfataz düzeyi normal veya orta derecede yükselmiş olabilir. Ancak hastaların % 40'ına yakınında normalin 2.5 katı yüksekliğe ulaşmıştır. Hepatit A'da uzamış ve ısrarcı kaşıntı ile seyreden ve alkalem fosfataz yüksekliği yapan kolestatik tablo ile seyredebilir. Kronik hepatit D enfeksiyonunda da kolestatik tablolar görülebilmektedir. Epstein-Barr virüs enfeksiyonunda da serum bilirubini normal olduğu halde çok yüksek alkalem fosfataz düzeyi saptanabilir (1-3).

Serum alkalem fosfataz seviyelerinde yükseklik, kolestatik karaciğer hastalığına yol açabilen ilaçların alınımını takiben görülebilmektedir. Cimetidin, furosemide, fenobarbital ve phenytoin kullanımı da alkalem fosfataz yüksekliğine neden olmaktadır.

Hepatik alkalem fosfataz yüksekliğini yansıtan serum alkalem fosfataz seviyelerindeki yükseklik Hodgkin hastalığında, konjestif kalp yetmezliğinde, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar gibi primer olarak karaciğeri tutmayan hastalıklarda da 3 kate kadar olan yükseklikler saptanabilmektedir (3, 17). Bu fosfatazın orijini net değildir, olası olarak akut faz reaktanı olarak yükselmiş olabilir. Kolestatik karaciğer hastalıklarında yüksek alkalem fosfataz seviyeleri sıklıkla gözlenebilmekle birlikte bazı olgularda alkalem fosfataz normal düzeylerde ola-

bilir. Alkalem fosfatazın normal seyredilebildiği durumlar; tümör veya taşla bağlı ekstrahepatik kolestatik veya primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit tanı olgular olabilir (1). Bu durum da tanısal zorluklara yol açabilmektedir.

Düşük serum alkalem fosfataz düzeyi hemolitik anemi ile birlikte olan fulminan seyirli Wilson hastalığında görülebilmektedir. Bu bulgu şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesidir (1-3). Neden olarak da çinkonun kofaktör olarak bakır ile yer değiştirmesi ve sonuçta da alkalem fosfatazın aktivitesini kaybetmesi öne sürülmektedir (2). Ayrıca hipotiroidide, pemisiyöz anemide, çinko eksikliğinde, konjenital hipofosfatemide serum alkalem fosfatazı düşüktür. Oksaloasetatın antikoagulan olarak kullanıldığı kan örneklerinde de serum alkalem fosfatazı düzeyi düşük bulunmaktadır (2).

Sirozlu olguların % 25'inde elektroforezde bir intestinal bant görülebilir ve serumdaki major alkalem fosfataz olabilir. Normalde bu intestinal bant total alkalem fosfataz aktivitesinin % 20'sini aşmamaktadır. Sirozda serum intestinal alkalem fosfatazın artış nedeni karaciğer hücresi yüzeyindeki azalmış intestinal alkalem fosfataz reseptörlerine bağlı olarak hepatik alımın azalmasına bağlıdır. Bu durumda karaciğerde azalmış katabolizma ve azalmış atılımın da etkisi vardır.

Tümörler plazmaya alkalem fosfataz sekrete edebilirler ve Regan, Nagao ve Kasahara gibi tümöre spesifik izoenzimler vardır. Regan izoenzimi safra kanalı karsinomunda, Kasahara izoenzimi fetal intestinal tip fosfataz olup hepatosellüler karsinomu olan hastaların % 30'unda bulunabilmektedir. Ancak bu tip izoenzimlerin çok az tanısal değeri vardır ve tümörü olan hastaların çok az bir kısmında ve çok düşük aktivitelere ancak çok duyarlı immünojenik metodlar ile ayrımlan yapılabilmektedir.

Alkalem fosfatazın izoenzimlerinin ayrımlanmasının çeşitli karaciğer hastalıklarının tanısında sınırlı bir faydası vardır. Biliyer enzim daha çok kolestatik ve neoplastik hastalıklarda yükselirken intestinal alkalem fosfataz parankimal hastalıklarda yükseklenmektedir. Ancak bu farklı hastalıklarda farklı izoenzimlerin artışında bir çakışma durumu da söz konusu olabilir. Bununla birlikte izoenzim çalışmalarında en çok karaciğer veya kemik kökenli alkalem fosfatazın ayrımlanmasında faydalı olmaktadır. Klinisyenler izoenzim ayrımlanmasının yapılamadığı durumlarda alkalem fosfataz yüksekliği ile birlikte gama-glutamil transpeptidaz, lösin aminopeptidaz ve 5-nükleotidaz yüksekliğini araştırarak alkalem fosfatazdaki

yüksekliğin karaciğer kaynaklı olup olmadığını araştırılır. Bu amaçla kemik hastalıklarında normal düzeylerde olduğu için gama-glutamil transpeptidaz kullanımının % 90 sensitivite ve spesifitesi vardır. Belirgin alkalen fosfataz yüksekliğine orta derecede gama-glutamil transpeptidaz yüksekliği eşlik ederse hem karaciğer hem kemik hastalığı birarada olabilir. Serum alkalen fosfataz yüksekliğine her zaman serum 5 nükleotidaz yüksekliği eşlik etmeyebilir. Çünkü 5 nükleotidaz ve alkalen fosfatazın erken veya orta derecedeki hepatik hasarda paralel olarak yükselmeleri gerekmemektedir (3).

Serum aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinin normal olup izole hepatik alkalen fosfataz yüksekliği safra taşlarına bağlı parsiyel obstrüksiyon, tümör veya sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklarda karaciğer absesinde, tüberkülozda ve metastatik karasimomlarda meydana gelebilir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber bu durumun safra kanallarının kısmi obstrüksiyonunu yansıttığı ve tıkanma olan alanlarda hepatik alkalen fosfataz salınımının ve seruma kaçışın uyarılmasının alkalen fosfataz düzeylerinde yükselmeye neden olduğu zannedilmektedir (3). Primer ekstrahepatik kanserde serum alkalen fosfatazında artış mutlak karaciğere veya kemiğe metastazı yansıtmaz. Çünkü bazı kanserler seruma kendi alkalen fosfatazlarını sekrete edebilirler veya tam bilinmeyen mekanizmalar ile seruma alkalen fosfataz kaçacağına neden olurlar (3).

Nadiren serum karaciğer fosfatazı, serum immünglobulinleri ile bağlanmaya bağlı olarak artmış olabilir. Otoimmün hepatit ve ülseratif kolitte görülebilir ve immünglobulinler ile bağlanma plazmadan enzimin normal klirensine engel olmaktadır. Nadiren bazı ailelerde hiçbir hastalık bulgusu olmadan serum karaciğer fosfataz aktivitesi yüksek bulunmaktadır. Karaciğer hastalığı dışında da bir çok neden alkalen fosfataz yüksekliği yapabilmektedir (Tablo 3). Eğer alkalen fosfataz yüksekliği karaciğer kaynaklı olduğu saptanır ve ısrarlı olarak yükseklik devam ederse öncelikli olarak karaciğer parankimini safra kanallarını araştırmak için üst karın ultrasonografisi ve serolojik test olarak da anti-mitokondrial antikör (AMA) testi yapılmalıdır. AMA pozitifliği saptanırsa kuvvetle primer biliyer siroz tanısını desteklemektedir. Ultrasonda safra kanalllarında genişleme, biliyer ağaçta bir alanda tıkanıklığı düşündürmelidir. Genellikle bu durum hiperbilirubinemi ile birlikte. Biliyer kanalda dilatasyon veya koledok taşı şüphesi var ise tıka-

nıklık nedenini araştırmak ve taş çıkartabilmek veya stent yerleştirmek amacı ile endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) yapılmalıdır. AMA pozitifliği saptanan hastalarda ise primer biliyer siroz tanısını kesinleştirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Eğer AMA negatif ve ultrasonda herhangi bir anormallik saptanmaz ve alkalen fosfataz seviyesi normalin üst sınırını % 50 oranından fazla aşarsa karaciğer biyopsisi ile birlikte ERKP veya manyetik rezonans kolanjiyografi yapılmalıdır. Eğer alkalen fosfataz yüksekliği bu değerlerin altında ise ve diğer karaciğer enzim testleri normal ve hastada da hiçbir semptom yok ise sadece izlem uygun yaklaşımdır (6, 15).

**Tablo 3.** Serum alkalen fosfataz yüksekliği yapan nedenler

<b>Artmış karaciğer izoenzimi</b>
Karaciğer metaztazları veya infiltratif hastalık
Primer biliyer siroz
Kolelitiasis
Yaş ile minimal artış
<b>Artmış kemik izoenzimi</b>
Fizyolojik. Çocukluk, puberte, postmenopozal (minimal)
Osteoblastik kemik hastalığı, Paget hastalığı, osteomalazi, metaztazlar
<b>Artmış intestinal izoenzim</b>
Karaciğer hastalığı (siroz)
Diabetes mellitus
Kronik böbrek yetmezliği
İntestinal hastalık (lenfoma, alfa zincir hastalığı)
Özellikle kan grubu 0 ve B olan H substansı sekresyonu yapanlarda yağ alımını takiben fizyolojik (minimal) artış
<b>Plasental izoenzim</b>
Gebelik
Malign hastalık
Hindistan çocukluk çağı sirozu
<b>Varyant ve alışılmamış formları</b>
İmmünglobulin bağlı-Otoimmün hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı
Tümörden derive olanlar-Over testis, hepatosellüler kanser
Karaciğer benzeri ve kemik-Benign geçici hiperfosfatase mi
<b>Genetik olarak saptanmış artış</b>
Herhangi biri veya bütün izoenzim formları

## GAMA GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ (GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ) (GGT)

Membrana bağlı bir glikoprotein olup gama glutamyl gruplarını özellikle de glutatyonu gama glutamyl peptidlerden diğer peptidlere amino asitlere ve suya taşımaktadır. Başlıca hücre membranlarında bulunmakta ve yüksek oranda sekresyon ve absorpsiyon aktivitesine sahiptir. Büyük miktarlarda böbreklerde, pankreasta, karaciğerde ve prostatda bulunmektedir. Ayrıca dalak, kalp, beyin gibi diğer bir çok organ ve dokuda da bulunabilmektedir. Gama glutamyl halkasında aminoasit transportunu yaptığı düşünülmektedir (1, 2). Safra içindeki GGT miktarı yaklaşık olarak normal serumdaki miktarın 100 katıdır.

GGT, hepatositten koledok kanalına, pankreas sinüsleri ve duktullarına kadar tüm hepatobiliyer ağaçta bulunabilir. En fazla ince safra kanal epitelleri içindedir. Safraya 2 şekilde sekrete edilir. Bir tanesi biliyer alkalen fosfatazın özel bir fraksiyonuna uyarken diğeri biliyer alkalen fosfataz ve lipoprotein kompleksinden oluşmaktadır. GGT'in içinde bulunduğu membran fragmanları özel alkalen fosfataz içeren membran fragmanları ile aynıdır (2).

GGT için gen 22. kromozom üzerindedir ve 61400 prekürsör protein kodlamaktadır.

GGT'nin çok sayıda izoenzimleri vardır ancak doku spesifitesi kesin değildir. Heterojenite sialik asit residülerinin sayısı ile, glikozilasyon derecesi ve lipoproteinlere bağlanma ile ilgili görünmektedir (1).

Ölçüm; GGT'nin referans intervali erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. GGT düzeyleri yenidoğan döneminde (normal erişkin düzeyinin 5-8 katıdır) ve 1 yaşına kadar olan çocuklarda çok yüksektir ve 60 yaşın üzerinde tekrar yükselir. Çocuklarda 4 yaşından sonra normal erişkin düzeylerine benzemektedir. Yapılan bazı araştırmalar ile erkekler için 50U/l ve kadınlar için 30U/l olan üst sınır erkekler için 80 ve kadınlar için 50'ye yükseltilmiştir (1). Enzim aktivitesi normal gebelik seyrinde yükselmemektedir. Alkolü bırakmış alkol bağımlılarınca GGT için referans seviyesi daha düşük tutulmaktadır.

Serumdaki GGT seviyeleri bir çok karaciğer hastalığında yükseklenmektedir ve bu nedenle ayırıcı tanıda değeri sınırlı kalmaktadır. Hepatobiliyer hastalıkların % 90'ında GGT seviyeleri yüksek bulunmaktadır. Karaciğer hastalığını gösterme açısından sensitivitesi yüksektir (0.87 den 0.95 e) an-

cak spesifitesi düşüktür. Çünkü primer bir karaciğer hastalığı olmayan durumlarda da muhtemelen hafif düzeyde ve klinik olarak da önemi olmayan karaciğer tutuluşu nedeni ile GGT seviyeleri yükselmektedir. GGT'nin klinik uygulamada en sık kullanım alanı; alkalen fosfataz yüksekliği saptanan hastalarda GGT'nin kemik hastalıklarında yükselmemesi nedeni ile kemik ve karaciğer hastalığının ayırımında yardımcı olarak kullanılmasıdır (3). GGT değerinin 10-20 kat gibi çok yüksek değerleri intrahepatik biliyer tıkanıklıklarda veya primer ya da sekonder hepatik malignitelerde görülebilmektedir. Bazı araştırmacılar GGT artışının alkalen fosfataz, lösin aminopeptidaz artışına göre daha sensitif olduğunu bildirmekle beraber GGT, alkalen fosfataz ve 5 nükleatidaz yükseklikleri arasında mükemmel yakın bir korelasyon vardır (3). Bununla birlikte intrahepatik kolestaz olduğu halde ve bilirubin ve alkalen fosfatazın çok yüksek seyrettiği bazı nadir durumlarda GGT düzeyleri normal veya düşük olabilir. Normalde karaciğerde kanallıklar membran biliyer epitelde (kolonjiositte) bağlı bulunan GGT, kolestatik durumlarda safra asitlerinin deterjan etkisine karşı membrandan serbest hale geçmektedir. Bu durumda zayıf safra akışı olsa bile GGT sirkülasyonun olduğu tarafa doğru kaçarak serumda yüksek GGT değerleri oluşmaktadır. Ancak safra asitlerinin transport defektleri nedeni ile safrada safra asitlerinin olmadığı tip 1 ve tip 2 progresif familial intrahepatik kolestazda, benign rekurrent intrahepatik kolestazda normalde safra asitleri tarafından membranlardan serbest hale geçişi bozulan GGT'nin seruma geri kaçıması olamaz ve dolayısıyla de serum GGT düzeyleri normal veya düşüktür. Tip 3 progresif familial intrahepatik kolestazda ise biliyer fosfoditilkolün sekresyonu azalmış olup safra tuzu sekresyonu bozulmamıştır ve safra tuzlarından zengin safra, fosfoditil kolünin koruyucu etkisi ortadan kalkacağı için safra kanallıklarında aşınma oluşarak yüksek GGT seviyeleri saptanmaktadır (18, 19) Infantlardaki idiopatik kolestazda normal GGT seviyelerinin saptanması kötü prognoz göstergesidir.

Akut viral hepatitte hastalığın 2. veya 3. haftasında GGT en yüksek değerlere ulaşabilmekte ve 6. haftaya kadar yükseklik devam edebilmektedir. Kronik hepatit veya siroz gelişiminde de seviyeler yüksek kalmaktadır.

GGT seviyelerinin alkolik hastalarda kesin ancak sınırlı bir değeri vardır. Bu grup hastalarda enzim induksiyonuna bağlı olarak net bir karaciğer has-

tahıı olmasa bile GGT seviyeleri yükselebilir. Bazı invitro çalışmalar da göstermiştir ki alkol hepatositlerden GGT'nin kaaıına neden olarak serum GGT seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (3). Alkol alımı ile serum GGT ykseklıği arasında zayıf bir korelasyon vardır. Alkol alımı kesildiği zaman 2-5 hafta (ortalama 26 gün) içinde GGT seviyeleri düşmektedir. Eğer bu süre içinde normale dönmüyorsa ya hasta hala alkol alıyordu ya da karaciğer hasan meydana gelmiş olabilir veya başka bir neden olabilir. Yoğun alkol kullanan kişilerin yaklaşık 1/3 veya 1/2'sinde karaciğer hastalığı yokluğunda GGT ykseklıği görülmemektedir. Bu nedenle alkol alımını gösterme açısından sensitif bir test değildir (1). GGT sağlıklı bireylerde yoğun alkol alımını takiben yükselmemektedir ancak alkoliklerde ve karaciğer hastalığı olanlarda yoğun alkol alımından sonra GGT yükselir.

Alkol almadığı halde GGT seviyesi yükselen bir çok hasta ile karşılaşılabilmektedir. Bu hastalar yanlışlıkla alkolik olarak değerlendirilmemelidir (1). Buradaki GGT ykseklığinin en sık nedeni obezite veya hipertnigliseridemi ile birlikte olan karaciğer yağlanmasıdır.

GGT seviyelerinin ykseklıği komplike olmamış diabetes mellituslu hastaların % 20'sinde görülebilmektedir ve yükselik nadiren normalin 3 katını geçebilmektedir. Genellikle enzimin kaynağı karaciğerdir ancak karaciğer hastalığını gösterecek diğer klinik ve biyokimyasal kanıtlar nadiren vardır. Diabetes mellitusta izlenen GGT ykseklığinin birlikte mevcut olan diğer Őartlara bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Diabetli hastalarda izlenen karaciğer yağlanması da GGT ykseklığinde en olası neden gzmektedir.

GGT, alkolizm ve karaciğer hastalığı dışında akut pankreatitte, konjestif kalp yetmezliğinde ve akut myokard infarktüslü hastalarda (% 50-70'inde) görülebilmektedir.

Serum GGT seviyeleri enzim indüksiyonu yapan ilaçların verilmesi ile yükselebilmektedir. Orta derecede yükselik yapanlar fenobarbital, fenitoin ve diğer antikonvulsan ilaçlar, parasetamol, trisiklik antidepressanlar ve glutetimid gibi ilaçlardır. Daha az artışlar antikoagulanlar, antihiperlipidemik ve oral kontraseptif ilaçlar ile olmaktadır. Tablo 4 de GGT ykseklıği yapan nedenler izlenmektedir. Bazı durumlarda GGT seviyeleri 1000 U/L zerine çıkabilmekte ve aşıkar bir neden bulunamamaktadır. GGT'in mesenger RNA'sı hepatosellüler kanser tanısında belirteç olarak gösterilmiştir (20).

## 5'-NÜKLEOTİD AZ

5'-nükleotidaz, pentoz halkasının 5' pozisyonundan inorganik fosfatların salınımını yaparak nükleotidlerin hidrolizini katalizlemektedir. 5'-nükleotidaz barsaklar, beyin, kalp, kan damarları, endokrin pankreas ve karaciğer gibi bir çok organda bulunmaktadır ancak hepatobilyer hastalıklarda serum seviyelerinde aşıkar bir yükselme olmaktadır. Karaciğerde öncelikle kanaliküler ve sinüsoidal plazma membranlarında bulunmaktadır. 5'-nükleotidaz'ın diğer formları lizozomlar ve sitozolden izole edilmektedir. Bu enzimin fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Ancak çoğalmakta olan veya rejenerasyon olan dokularda düşük aktiviteli olması nedeni ile nükleik asit metabolizmasında düzenleyici rol oynadığını düşündürmektedir (1, 2).

Olası olarak, plazma membranları üzerindeki safratuzlarının deterjan aktivitesi ile sadece hepatobilyer hastalıklarda 5'-nükleotidaz'ın dolaşıma salındığı zannedilmektedir. Serum 5'-nükleotidaz, alkalen fosfataz seviyelerindeki artış ile iyi bir korelasyon göstermektedir ve bu nedenle alkalen fosfataz ykseklıği saptandığı zaman bu ykseklığin karaciğer kaynaklı olup olmadığının ortaya konmasında 5'-nükleotidaz düzeyinin ölçülmesi faydalı sonuçlar vermektedir. Özellikle ocuklarda ve gebelerde alkalen fosfataz ve 5'-nükleotidaz düzeyine bakıldığında alkalen fosfatazda fizyolojik yükselmeler var iken 5'-nkleotidazda yükselme olma-

**Tablo 4.** Plazma Gama Glutamil Transpeptidaz Ykseklığinin Nedenleri

• Hepatobilyer hastalıklar
• Pankreas hastalıkları
• Alkol
• İlaçlar (zellikle enzim indükleyicileri)
• Nörolojik hastalık (hafif artış)
• Malign hastalıklar/radyoterapi
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
• Böbrek yetmezliği
• Karaciğer tutuluşu yapan hepatobilyer olmayan hastalıklar (hafif artış)
Anoreksia nervosa
Distrofi myotonica
Guillain-Barre sendromu
Hipertiroidi
Obesite, -hiperlipidemi/diabetes mellitus
Porfiriya kutanea tarda
Myokard infarktüsünden sonra

maktadır. Ayrıca 5-nükleotidaz karaciğerin metastatik tümörlerinin gelişimini izlemek için de kullanılabilir (2).

## LAKTAT DEHİDROGENAZ

Laktat dehidrogenaz (LDH) karaciğer biyokimya panelinde sıklıkla vardır ama karaciğer hastalığı için zayıf bir tanısal spesifitesi vardır. Total serum LDH yüksekliğinin bir çok nedeni var iken LDH-5 izoenzimi sadece karaciğer hastalığı, malignite ve kas hastalıklarında yükselmektedir. Ama LDH izoenzimlerinin ölçümü bile (LDH-5 vb) sınırlı klinik yararlanım sağlamaktadır. LDH seviyelerinde belirgin artış hepatosellüler nekrozda, şok karaciğerinde, kanserde veya hemoliz ile birlikte olan karaciğer hastalıklarında saptanabilmektedir. ALT'nin LDH'ya oranı akut viral hepatiti (>1.5) şok karaciğeri ve asetaminofen toksitesinden (<1.5) % 94 sensitivite ve % 84 spesifite ile ayırmaktadır (21). Akut viral hepatitte LDH yüksekliği, aminotransferaz enzim testlerine göre daha hızlı normale dönmektedir (1).

## İSOSİTRAT DEHİDROGENAZ VE SORBITOL DEHİDROGENAZ

Her iki enzim de hepatosit sitoplazmasında bulunmakta olup karaciğer için kısmen spesifiktir. Karaciğer hastalıklarında aminotransferaz düzeylerine paralel bir seyir göstermektedirler. Ancak izosorbit dehidrogenaz aminotransferazlardan daha az sensitiftir ve sorbitol dehidrogenaz serumda stabil değildir.

## GLUTAMAT DEHİDROGENAZ

Mitokondrial bir enzim olup özellikle sentrilobuler hepatositler içinde saptanmaktadır. Oysa ki aminotransferazlar periportal lokalizasyonda dağılım göstermektedir. Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki alkolik hepatitte serum AST düzeylerine göre glutamat dehidrogenaz oluşan hasan daha iyi yansıtmaktadır. Bunun da nedeni alkolün toksik etkisinin primer olarak sentrilobüler hepatositlerdeki mitokondriler üzerinde olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak bununla birlikte glutamat dehidrogenaz düzeyleri alkol kesildikten sonra çok çabuk düştüğü için yağlı karaciğer ile alkolik hepatitin ayırımında kullanılamamaktadır.

## LÖSİN AMİNOPEPTİDAZ

Peptidlerden amino-terminal amino asitleri ayırır ve lösin N terminal residü olduğu zaman en fazla

aktiviteye sahiptir. Aslında tüm vücut dokularında mevcuttur ancak artmış düzeyleri gebelikte ve hepatobiliyer hastalıklarda görülmektedir. Lösin aminopeptidazın karaciğerde dağılımı alkalin fosfataza benzemektedir. Akut hepatitte, sirozda, karaciğer malignitelerinde ve gebeliğin son 3 ayında artış göstermektedir. 5-nükleotidaza benzer şekilde fosfataz aktivitesindeki artışın karaciğer hastalığına bağlı olup olmadığını desteklemek için kullanılabilir. Rutin pratikte bu test nadiren kullanılmaktadır (1-3).

## ENKEFALİNAZ

Karaciğer membranına bağlı aminopeptidaz olup kolestatik karaciğer hastalıklarında artmaktadır. Olası olarak bu artış plazma kefalın düzeylerinin artışına yanıt olarak meydana gelmektedir (2).

## GLUTATYON-S-TRANSFERAZ

Glutatyon-S-transferaz (GST) geniş bir şekilde dağılım gösteren detoksifikasyon enzimidir. Katyonik B formu, bilirubin bağlayıcı protein (ligandin) olarak karaciğerde bulunur. Anyonik formlar ise akciğerlerde, kasta ve eritrositlerde bulunmaktadır. GST-B hepatosellüler hasanın gösterilmesinde çok sensitif olup önemli bir ilgi odağı olmuştur ancak bu enzimin tespit edilebilmesi için radioimmünassay yönteminin her zaman kullanıma uygun olmaması sınırlı kullanım alanına neden olmuştur. Enzimin kısa plazma yarı ömrü olması nedeni ile aktif hücre sel hasanın ortadan kalktığı durumları kolayca tanıma olanağı sağlamaktadır. Özellikle viral veya ilaçlara bağlı akut hepatitlerde (aminotransferazlardaki yükselmeden 5-10 kat fazla) yükselmektedir. Bunun dışında parasetamol toksitesinde ve fulminan hepatitte de GST-B düzeyinde belirgin artışlar olmaktadır. Primer ve sekonder hepatik malignitelerde ve tedavi edilmemiş hipertiroidi vakalarında bu enzimin yüksek değerleri saptanabilmektedir. İnterferon ile tedavi edilmiş kronik hepatit C olgularında GST biyokimyasal relaps ile korelasyon göstermektedir. Önce interferona yanıt verip daha sonra relaps olan olgularda tedavi esnasında aminotransferazlar normal sınırlarda seyrederken GST düzeyleri zaman zaman veya devamlı olarak yüksek seyredebilmektedir. Alkolik karaciğer hastalığında da yüksek değerler saptanabilir (1).

---

## KAYNAKLAR

1. Rosalki SB, McIntyre N. Biochemical investigations in the management of liver disease. In: J Bircher, JP Benhamou, N McIntyre, M Rizzetto, Editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Volume 1, Second ed. Oxford University Press, 1999; 503-521.
2. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. In D. Zakim, TD. Boyer, Editors. Hepatology, A Textbook of Liver Disease. Volume 1, Fourth ed. Philadelphia. Saunders 2003; 661-708.
3. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the liver (Laboratory tests). In: ER: Schiff, MF. Sorrell, WC. Maddrey, Editors. Diseases of the Liver. Volume 1, Eight ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999; 205-244.
4. Cohen GA, Goffinet JA, Donabedian RK, Conn HO. Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Intern Med* 1976 Mar;84 (3): 275
5. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Yokozeki K, Kobayashi S, Irie Y. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995 Oct; 109 (4): 1295-3000.
6. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 27: 1266-1271.
7. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2145-50
8. Healey CJ, Chapman RW, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut*. 1995 Aug; 37 (2): 274-8.
9. Giannini E, Rizzo D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P et al. 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; 27: 218-224.
10. Sheeth 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: 44-48.
11. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Rizzo D, Lantieri PB, Celle G, Testa R. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1249-1253.
12. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, et al. Plasma clearance of intravenous injected aspartate aminotransferase isoenzymes: Evidence for preferential uptake by sinusoidal cells. *Hepatology* 1985; 5: 367-375.
13. Chin K, Nakamura t, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003; 114: 370-376.
14. Parikos KP, Van Itallie TB. Diet-induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men: role of sucrose and excess calories. *Am J Med* 1983; 75: 624-630.
15. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Henry JJ, Therneau TM, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic test abnormalities. *Hepatology* 1999; 30: Suppl: 477A. Abstract.
16. Rosalki SB, Foo AY. Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzymes in plasma. *Clin Chem*. 1984 Jul; 30 (7): 1182-6.
17. Brensilver HL, Kaplan MM. Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. *Gastroenterology*. 1975 Jun; 68 (6): 1556-62.
18. Thompson R, Jansen PLM. Genetic defects in hepatocellular transport. *Sem Liv Dis* 2000; 20: 365-371.
19. Von Ooteghem NAM, Klomp LWJ, Van Berge-Henegouwen, Houwen RHJ. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatology* 2002; 36: 439-443.
20. Jeng KS, Sheen IS, Tsai YC. Gama-glutamyl transpeptidase messenger RNA may serve as a diagnostic aid in hepatocellular carcinoma. *BMJ* 2001; 88: 986.
21. Cassiy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 118.