

Karaciğer İşlev Testleri

Özlem EROĞLU KAYACIK*, Ayhan Gazi KALAYCI**

- ✓ Karaciğer protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında önemli rolü olan kompleks bir organdır. Safra yapımı ve salınımından sorumludur. Aynı zamanda lipoproteinleri ve plazma proteinlerini sentezler. Glikojenez, glikojenoliz ve glikoneojenez ile normal kan glukoz düzeyini sağlar. Metabolizmanın artık ürünleri yine karaciğer tarafından zehirsizleştirilir. Anormal karaciğer enzim düzeyleri karaciğer hasarını gösterebilir. Karaciğer enzim düzeylerindeki değişiklikler klinikte en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Karaciğer enzimlerinin patofizyolojisini bilmek değişikliklerini anlamak için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer enzimleri, aminotransferaz, çocuk

✓ **Liver Function Tests**

The liver is a complex organ that has crucial role in protein, carbohydrate and fat metabolism. It is responsible for synthesizing and secreting bile. It also synthesizes lipoproteins and plasma proteins. By glycogenesis, glycogenolysis and gluconeogenesis it maintains normal blood glucose level. Waste products of metabolism are also detoxified by liver. Abnormal liver enzyme levels may signal liver damage. Alterations in liver enzyme levels are one of the most common problems in clinical practice. Knowledge of the pathophysiology of liver enzymes is an essential guide to understanding their alteration.

Key words: Liver enzymes, aminotransferase, child

Karaciğer vücudun en önemli metabolik organıdır. Çok sayıda işleve sahip bu organın olası patolojilerini değerlendirmek de son derece önemlidir. Endojen kimyasalların detoksifikasyonu (amonyaktan üre, porfirinlerden bilirubin, pürinlerden ürik asit yapımı), safra yapımı ve salınımı, kolesterol sentezi, protein sentezi, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi (glikojen depolama, glikojenoliz, glikoneojenez), lipid metabolizmasının düzenlenmesi (yağ asitleri sentezi, oksidasyonu ve taşınması), kimyasal maddelerin de-

toksifikasyonu, hormonal ve enzimatik sentez karaciğerin başlıca görevleridir. Klinik olarak karaciğer patolojilerinin ayırıcı tanısında karaciğer işlev testleri kullanılmaktadır. Karaciğer işlev testleri diğer organların işlevlerini değerlendirmek için kullanılan testler (kan gazı, kreatin klirensi vs.) kadar organın işlevini tam olarak ölçmez ancak hastalığın tanınmasına ve izlenmesine yardımcı olur. Bu nedenle çok iyi yorumlanması gerekir. Karaciğer işlev testleri ve özellikleri şunlardır;

*Arş.Gör.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

**Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, SAMSUN

Karaciğer hücre nekrozu, safra kanal hasarı ve kolestazi gösteren testler;

Aminotransferazlar, Alkalen fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT), 5'-nükleotidaz, Lösin aminopeptidaz, Laktat dehidrogenaz (LDH), enkefalinaz, izositrinat dehidrogenaz, sorbitol dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, safra asitleri ve bilirubin

Karaciğer biyosentez yeteneğini gösteren testler;

Albümin, taşıma proteinleri (haptoglobulin, transferin, seruloplazmin, hormon transport proteinleri, α -lipoprotein), α 1-antitripsin, ferritin, pıhtılaşma faktörleri, α -globulin, β -globulin, C-Reaktif protein (CRP)

Karaciğerin organik anyonları taşıma ve ilaç metabolizma yeteneğini gösteren testler;

Serum bilirubini, brom sülfalein, indosiyamin, serum safra asitleri, glutatyon-5-transferaz, serum kafeini, serum nefes testleri^(1,2).

Bilirubin karaciğerde konjuge edilerek direkt bilirubine çevrilir ve safrayla atılır. Günlük indirekt bilirubin yapımı yaklaşık 250-350 mg olup klirensi 400 mg/gündür⁽³⁾. İndirekt bilirubinin yarı ömrü beş dakikadan daha kısadır⁽⁴⁾. Karaciğerde albümine bağlandığında yarı ömrü albümin gibi 17-20 gün olur ki yenidoğan döneminde uzamış sarılıktan sorumludur^(5,6). Karaciğer hastalıklarında bilirubin hücre içine alınımı, konjugasyonu, aynı zamanda da atılımı bozulduğu için hem direkt hem de indirekt bilirubin düzeyi yükselebilir. İndirekt hiperbilirubinemide idrarda bilirubin olmaz. İdrarda yalnız direkt bilirubin bulunur. Hastalık dışı birçok neden bilirubin düzeyini etkileyebilir. Bilirubin düzeylerinde günlük

%15-30 oranında değişiklik olabilir^(7,8). Açlıkta (~ 48 saat) düzeyi 1-2 kat artabilir. Egzersiz sonrası erkeklerde %30 daha yüksek saptanabilir. Işık ile fotozomerlerine ayrılır ve bir saat içinde %50 oranında azalma olabilir (indirekt bilirubin daha çok etkilenir)⁽⁹⁾. Hemoliz sonrası değeri çapraz tepkime nedeniyle yüksek ölçülebilir (hemoglobin ışığı bilirubin ile aynı dalga boyunda kırar).

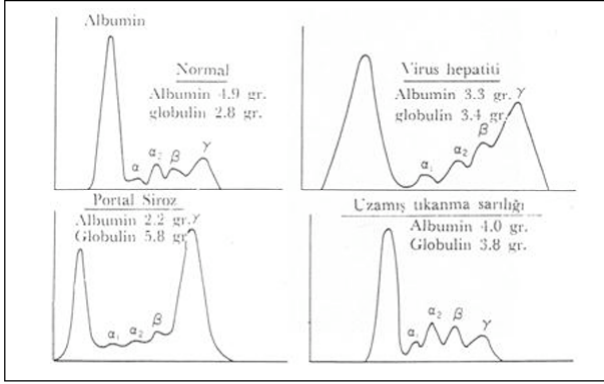
Bilirubin bağırsakta bakterilerin etkisi ile ürobilinojene çevrilir. Tıkaçıcı sarılıkta idrarda ürobilinojen kaybolur, indirekt bilirubin artışının bir göstergesidir (Tablo I).

Serum proteinlerinin çoğunun kaynağı karaciğerdir. Parankimal hücreler, albümin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri ile alfa ve beta globulinlerin yapımını gerçekleştirir, gama globulinler ise B lenfositler ve plazma hücrelerince sentezlenir. Protein elektroforezinde albümin proteinleri hızlı, globulin proteinleri ise daha yavaş ve kendi aralarındaki hız farkına göre kısımlara (fraksiyonlara) ayrılarak hareket ederler. Bu globulin kısımlarına hızlıdan yavaş doğru olmak üzere a (alfa), b (beta), g (gamma), d (delta) globulinler adı verilmektedir. Protein elektroforezi ile serum proteinlerinin (albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gama globulin) oranı belirlenebilir. Viral hepatitlerde başta gama olmak üzere alfa-2 ve gama globulinlerde artış olurken sirozda albümin azalır, globulin artar. Tıkaçıcı sarılıklarda ise alfa-2 ve beta globulinler artar (Tablo II)^(10,11).

İmmünglobulinler serum proteinlerinin elektroforezinde, başlıca gamma globulin kısmında yer alırlar. Ayrıca biraz beta globulin, çok az da alfa globulin kısmında toplanmalar olur. İmmünglobulinler daha çok B lenfositleri

Tablo I. Sarılık - Bilirubin - Ürobilinojen ilişkisi.

Sarılık tipi	Kanda DB	Kandi İB	İdrarda bilirubin	İdrarda ürobilinojen
Hemolitik	Normal	++	-	+++
Hepatoselüler	+++	++	+++	++
Tıkanma	++++	Normal/hafif↑	++++	-



Tablo II. Sarılık - Bilirubin - Ürobilinojen ilişkisi.

tarafından üretilir. Karaciğer sinüzoidlerindeki retiküloendotelial sistem hücrelerinin bozulmasına bağlı olarak kronik karaciğer hastalıklarında artış olabilir. Akut hepatitlerde normal veya hafif artmıştır. Birçok siroz tipinde IgG ve IgM yaygın artarken IgM'deki özgül yükselmeler primer biliyer sirozu, IgA'daki artışlar alkolik sirozu daha çok düşündürür^(10,11).

Faktör 1, 2, 5, 7, 9, 10 karaciğerde sentezlenir. Protrombin zamanı karaciğerde sentezlenen faktör 1, 2, 5, 7, 10 seviyesine bağlıdır⁽¹⁾. Karaciğer hastalıklarında protrombin zamanı uzayıp albümin düzeyi düşebilir. Bu yüzden serum albümin düzeyi ve protrombin zamanı da karaciğer işlev testi olarak kullanılabilir. Fakat bu testler karaciğere özgü değildir. Aminoasit ihtiyacı, plazma onkotik basıncı, inhibitör sitokin düzeyi (özellikle IL6), karaciğer hücre işlevi albümin tüketiminde etkisi olan etmenlerdir⁽¹²⁾. Serum albümin seviyesi protein kaybında (nefrotik sendromlu hastalarda, protein kaybettiren enteropatide), albümin döngüsü arttığında (katabolik dönem, glukokortikoidler), alım azlığında (malnütrisyon, diyet) da karaciğer hastalığındaki gibi düşer⁽¹²⁾. Yenidoğan döneminde albümin düzeyi 2,8-4,4 g/dl iken ilk haftada 3,7-5 g/dl, altı yaşında erişkin düzeye (4,5-5,4 g/dl) ulaşır. Kızlarda ve erkeklerde düzeyleri aynıdır⁽¹³⁾. Varfarin tedavisi ve K vitamini eksikliği de protrombin zamanını uzatabilir. Protrombin zamanı (PTZ) yüksekliğinin karaciğere bağlı olup olmadığını anlamak için hastaya K vitamini uygulanır, 24

saat içinde PTZ normale döner veya %30 oranında düzelse karaciğer parankiminin iyi olduğu düşünülür. Diğer nedenler elendikten sonra albümin düzeyi ve protrombin zamanı karaciğer hastalıklarının takibinde kullanılabilir. Albüminin dolaşımdaki yarı ömrü uzunken (~20 gün) faktörlerin yarı ömrü çok kısadır (~1 gün). Bu yüzden siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarında albümin seviyesi düşer ve takipte önemlidir⁽¹⁴⁾. Toksik, viral hepatit gibi akut gelişen durumlarda ise albümin seviyesi normal olabilir, fakat protrombin zamanı uzamıştır.

Amonyakın en önemli kaynağı aminoasitlerdir. Bağırsakta bakterilerce protein artıklarından amonyak oluşturulur, karaciğerde üre döngüsü gerçekleşir ve toksik bir madde olan amonyakın daha az toksik bir madde olan üreye çevrilmesini sağlar. Daha sonra üre kana verilerek böbreğe gönderilir, oradan da idrar ile vücuttan atılır. Bazı akut ve kronik karaciğer hastalıklarında amonyak yükselir. Sirozda başlıca amonyak kaynağı midedeki H.pylori'dir^(15,16). Bazı yayınlarda amonyak ile hepatik ensefalopati arasında doğru orantı olduğu, bazılarında ise orantı olmadığı savunulmuştur⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Karaciğer hastalığı dışında yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, egzersiz sonrası, sigara kullanımı ile, kan örneğinin bekletilmesi ile amonyak düzeyi yükseltebilir. Arteriyel kanda venöz kandan daha fazla bulunur. Lösemi, kan transfüzyonu, sindirim sisteminden kanama, yüksek protein alımı ve valproik asit gibi ilaçların kullanımı da düzeyi yükseltebilir. Amonyak düzeyini ölçmek için birçok yöntem geliştirilmiştir⁽²⁰⁾. Kanın damar içinde staz oluşmadan alınması ve buz kabında, heparinli veya EDTA'lı tüpte laboratuvara ulaştırılması gerekir. Kan düzeyi yaklaşık olarak yenidoğanda 64-107 mmol/L, <1 ayda 56-92 mmol/L, >1 ayda 21-50 mmol/L, erişkinde 12-47 mmol/L'dir.

Seruloplazmin esas olarak karaciğerde sentez edilen α_2 globulin yapısında bir akut faz belirteçidir. Kanda bakırın taşınmasından sorumludur. Her seruloplazmin altı tane bakır

(Cu) taşır ve bu haline holoseruloplazmin denir. Bakır içermeyen seruloplazmine ise aposeruloplazmin denir. Seruloplazmin düzeyi altı aya kadar düşük olup çocukluk döneminde en yüksek düzeye ulaşır tekrar erişkin düzeye düşerler. Enflamasyonda, gebelikte, oral kontraseptif kullanımında, malinite de düzeyi artarken Wilson hastalığında, total parenteral beslenmede, Menkes hastalığında seruloplazmin düzeyi düşer (<20 mg/L). Wilson hastalığında ATP7B geninin bozukluğu nedeni ile bakır seruloplazmine bağlanamaz ve seruloplazmin aposeruloplazmin halinde bulunur. Aposeruloplazminin ömrü kısa olduğu için Wilson hastalığında seruloplazmin düzeyi düşük saptanır⁽²¹⁾.

AMİNOTRANSFERAZLAR

Aspartat aminotransferaz (AST, eski adı ile serum glutamik oksaloasetik asit transaminaz, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, eski adı ile serum glutamik pürivik transaminaz, SGPT) α -amino grubunun aspartat ve alaninden ketoglutarik asit ve pürivik asite aktarılmasını sağlayarak sitrik asit döngüsünde önemli rol oynarlar. İki enzim de piridoksal-5-fosfatı (vitamin B6 türevi) koenzim olarak kullanırlar. Piridoksal fosfat eksikliği ALT aktivitesini AST'den daha çok etkiler (AST/ALT oranı artabilir). Üremide B6 vitamin eksikliğine bağlı olarak aminotransferaz aktivitesi düşük bulunabilir^(14,22). Antiepileptik ilaçlar da B6 vitamin eksikliği yapabilir ve ilacın yan etkisi hepatosit hasarı maskelenebilir. Aminotransferazların kaynağı normal hücre dönüşümü ve rejenerasyonudur. AST, ALT'den daha hızlı temizlenmektedir. Karaciğer sinüzoidal ve retiküloendotelial sistem hücreleri tarafından yıkılırlar. Bu nedenle safra ve idrar yolu ile atılmazlar. Safrada çok az miktarda bulunabilirler, idrarda ise yokturlar^(14,23).

Aminotransferazların ölçümü için kan alındıktan kısa bir süre sonra serum ayrılmalıdır. Hemoliz özellikle serum AST düzeyini etkileyip yanlış sonuçlar verebilir. Serum örneklerinde oda ısında üç gün kalabilir. Buzdolabında üç hafta (%10 azalma), dondurucuda yıllarca (%10-15 azalma) saklanabilir. AST'nin

karaciğerdeki aktivitesi serumdakine göre 7000 kat, ALT'ninki ise 3000 kat fazladır. Mitokondriyal AST'nin yarılanma ömrü 87 saat iken total AST yarılanma ömrü 17±5 saattir. ALT'nin yarılanma ömrü ise 47±10 saattir. AST ve ALT aktivitesi yaşa, cinsiyete, vücut kitle indeksine göre de değişiklik gösterir. Erkeklerde enzim aktivitesi bayanlara göre yüksektir. Ayrıca sadece AST ve ALT yüksekliği olan hastalarda testler tekrarlandığında %30-50 oranında normal değerler elde edilebilir. Yemek yemek AST-ALT düzeylerini etkilemezken hemolizde, kas hasarında AST daha fazla olmak üzere aminotransferaz düzeyleri orta derecede artar. Egzersiz sonrası AST düzeylerinde üç kat artış olabilir⁽¹⁴⁾.

AMİNOTRANSFERAZ YÜKSEKLİĞİ YAPAN NEDENLER

1) Metabolik hastalıklar: Fruktoz, galaktoz, tirozin (fumaril asetoasetat hidrolaz), lipit (Wolman hastalığı), safra asit metabolizması bozuklukları, lizozomal ve glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibroz, hepatik porfirialar, yağlı karaciğer hastalığı gibi

2) Sistemik hastalıklar: Kalp hastalıkları (özellikle sağ kalp yetersizliğinde sinüzoidal yüklenmeye bağlı hasar sonucu olur), hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi, talasemide hemokromatoza bağlı, kronik Graft Versus Host hastalığı), endokrin hastalıklar (hipertiroidi, hipotiroidi, DM), bağ dokusu hastalıkları (SLE, antifosfolipit sendromu, dermatomyozit, romatoid artrit, Sjögren sendromu, skleroderma gibi), nöromuskuler hastalıklar, amiloidoz, beslenme bozuklukları (obezite, malnütrisyon, çölyak hastalığı, parenteral beslenme) gibi

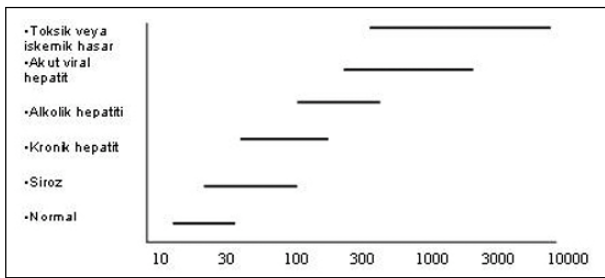
3) Enfeksiyon hastalıkları: Bakteriyel, viral, fungal ve paraziter

4) Malin hastalıklar

5) Otoimmün karaciğer hastalıkları (otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit)

6) Diğer nedenler (safra yolu hastalıkları, ilaçlar, mantar entoksikasyonu, alkol ve ağır metaller, travma, akciğer enfarktüsü, pankreatit gibi).

Kalp hastalıklarında sol kalp yetersizliğinde hipotansiyon gelişmişse hipoperfüzyona bağlı karaciğer bulgusu ortaya çıkar. AST, ALT değerleri 200 kata kadar artış gösterir. Sağ kalp yetersizliğinde ise sinüzoidal konjesyon ve zon 3'de hasara bağlı aminotransferazlar orta derecede artar. Çölyak hastalarında glutensiz diyet sonrası düzelen, herhangi bir klinik semptom vermeyen, özgü olmayan histolojik değişiklikler olabildiği gibi otoimmün mekanizma ile kronik değişiklikler ve hatta glutensiz diyetle yanıt veren karaciğer yetersizliği görülebilir⁽²⁴⁾. Akut hipoksemide transaminazlar 250 kata kadar ani yükselme yapabilir. Laktat dehidrogenazda da artış olur. Viral hepatit ile ayırıcı tanıda LDH yüksekliği kullanılabilir. Orak hücreli anemide kronik hemolitik anemiye bağlı damar tıkanmaları ve iskemi gelişir. Karaciğer büyümesi, transaminaz yüksekliği, %60 hastada da biliyer sistemde siyah pigment taşları (kalsiyum bilirubinatin) oluşur. Sjögren sendromunda %60 hastada ALP yüksekliği de vardır. Diyabetli hastalarda hepatit B ve C enfeksiyon riski yüksek olduğu için aminotransferaz yüksekliği yağlanmaya bağlanmadan önce bu nedenler dışlanmalıdır.



Tablo III. Bazı Hastalıklardaki Tipik AST ALT değerleri.

TRANSAMİNAZ DÜZEYLERİNİ ARTIRAN İLAÇLAR

Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar (parasetamol, aspirin, non-steroidal ilaçlar), antimikrobiyal ilaçlar (ketakonazol gibi), kalp ilaçları (metildopa, kinidin), anti tüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid, pirazinamid), anti-epileptikler ve kas gevşeticiler (fenitoin, valpro-

ik asit, dantrolen), anestezipler ve endüstriyel ilaçlar (halotan, metoksifloron, kloroform, karbontetraklorür).

ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ

Normal serum düzeyi 5-40 IU/L'dir. Aspartat aminotransferaz (AST) karaciğer hücrelerinin mitokondrisinde ve sitoplazmasında bulunur. Mitokondride %80, sitoplazmada %20 oranında bulunur. Aspartatın alfa amino grubunu, ketoglutarik asitin alfa keto grubuna taşıyarak oksaloasetik asit oluşturmaktadır.

AST

Aspartat+ α -ketoglutarat \rightarrow oksaloasetik asit+glutamat
B6

AST kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, eritrosit ve az miktarda da beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda bulunur. Akut viral hepatitte aminotransferaz düzeyleri çok yüksektir. Hepatit A da aylar sonra normale dönebilir, hatta takipte tekrar yükselmeler görülebilir. Hepatit B, C ve D de transaminaz yüksekliği kronikleşmeyi gösterebilir ancak altı ay yüksek kalması normaldir. Serum AST düzeyinin artmış ancak ALT kadar yüksek olmaması daha çok karaciğer hasarını gösterirken, AST yüksekliğine ALT eşlik etmiyorsa iskelet kası ve miyokard hasarı ön planda düşünülür ve CPK düzeyine bakılır. Ayrıca akciğer tromboembolizminde, heparin kullanımında, akut pankreatitte, hipotroidide, bağırsak enfeksiyonlarda, aşırı fiziksel etkinlikte, hemolitik anemilerde de sadece AST yüksekliği olabilir. Nadiren AST enzimi yüksek molekül ağırlıklı proteinler ve özellikle de immünglobulinler ile kompleks yapıp 'makro AST' oluşturduğunda da tek başına AST yüksekliği saptanabilir. Basit bir testle bu hastalara tanı konulup birçok girişimsel tanısal yöntemden kaçınılabilir. AST değeri yüksek iken ALT çok az yükselmiş ise siroz, alkolik hepatit, Wilson hastalığı düşünülebilir. Alkolik hepatitte AST/ALT oranı >2 iken GGT düzeyi en az iki kat artmıştır. Hepatik asinus zon-3' te AST yoğunudur. Zon-3 hasarı yapan iskemik, toksik durumlarda, kalp yetersizliğinde yüksek AST seviyesine rastlanabilir. Mitokondriyal AST enziminin salınımı için sitoplazmik AST veya ALT salınımına göre çok daha şiddetli hücre ha-

sarı gerekir. Mitokondriyal AST/sitoplazmik AST oranı hücre hasarının ne kadar fazla olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir⁽¹⁴⁾.

AST ve ALT'nin zamanla azalması iyileşmeyi gösterirken ani ve hızlı düşüşler fulminan karaciğer yetersizliğinde aşırı yıkımı, canlı karaciğer hücreleri kalmadığını gösterir. Kronik ve tam olmayan tıkanmalarda, sirozda karaciğer işlevleri ileri derecede bozulsa bile parankim nekrozu yok ise AST ve ALT normal veya normale yakın olabilir.

ALANİN AMİNOTRANSFERAZ

Normal serum düzeyi 5–35 IU/L'dir. Karaciğerde sadece sitoplazmada bulunur. Toplam olarak AST ile karşılaştırıldığında miktarı daha düşük olsa da karaciğerde daha yüksek oranda bulunur. Karaciğer hasarını göstermek açısından AST'den daha özgüdür. ALT alaninin α -amino gurubunu ketoglutarik asitin α -keto grubuna taşıyarak pürivik asit oluşturur.

ALT

Alanin+ α -ketoglutarat → pürivat+glutamat

B6

ALT aktivitesi vücut kitle indeksine, karbonhidrat veya lipit metabolizmasına ve cinsiyete göre değişiklik gösterebilir⁽²⁵⁾. Prati ve ark.⁽²⁶⁾'nın yaptığı çalışmada ALT seviyeleri kolesterol ve glukoz seviyesi ile, kadınlarda doğum kontrol hapları ile ilişkili bulunmuştur.

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Alkalen fosfataz metabolitlerin hücre zarından taşınmasından sorumlu bir enzimdir. Karaciğer ve kemik başta olmak üzere plasenta, böbrek, lökosit, bağırsakta bulunur⁽²⁷⁻²⁹⁾. Karaciğer, kemik, böbrek izoenzimleri aynı gen tarafından kodlanır^(30,31). Bu izoenzimler karbonhidrat içerikleri nedeniyle ayrılırlar. Karaciğerde safra kanallarının epitelinde bulunur. Kolestatik safra tuzlarının etkisi ile düzeyi artar. Dolaşımda yarı ömrü bir haftadır⁽²²⁾. Bu yüzden kolestatik geç yükselir ve tıkanıklık düzeldikten sonra da geç düşer. Bazı kaynaklarda karaciğer izoenzimlerinin yarı ömrü üç gün olarak belirtilmiştir⁽³²⁻³⁴⁾.

Serumda 0–4 °C'de 2–3 gün, -25 °C'de bir ay dayanıklıdır. Hemoliz olmaması se-

rumda ölçüm yapılabilir. EDTA veya oksalat gibi antikoagülanlar kullanılamaz. Ölçüm için monoklonal antikor kullanımına dayalı immün analiz yöntemi önerilmektedir. Karaciğer ve kemik izoenzimlerini birbirinden ayırmak çok zordur. Plasental alkalen fosfataz ısıya dayanıklı iken kemik, bağırsak, karaciğer kaynaklı alkalen fosfataz ısı ile etkisizleşirler. Karaciğer hücrelerinden (yavaş tip) ve plazma zarından (hızlı tip) salınırlar. İzoenzim ile ayırım yapılamayan durumlarda gama glutamil transpeptidaz, lösin aminopeptidaz ve 5-nükleotidaz yüksekliği de araştırılır, birlikte bir yükseklik varsa daha çok karaciğere bağlı bir ALP artışı düşünülür. ALP çok yüksek iken GGT daha az yükselmiş ise karaciğer ve kemik hastalığı birlikte olabilir. Kolestatik karaciğer hastalığında neden tümör ya da taşa bağlı oluşmuş ekstrahepatik kolestatik veya primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ise ALP yükselmeyebilir⁽¹⁴⁾.

GGT yüksekliği ile beraber ALP yüksekliği varsa karaciğer kökenli olduğu düşünülür⁽³⁵⁾. Beraber bilirubin ve/veya amino transferaz yüksekliği varsa karaciğerin ultrasonografik görüntülemesi yapılır, normale ilaca bağlı olabileceği düşünülür, genişlemiş safra kanalları varsa safra kanallarında tıkanıklık düşünülür. Eğer hasta bayansa ve otoimmün hastalıkları varsa antimitokondriyal antikor, kolesterol bakılır, primer biliyer siroz olabilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı varsa ANCA (+) olabilir, ERCP tanı koydurur ve primer sklerozan kolanjit görülebilir.

Kemikte ALP, osteokalsin ve prokolajen I kemik yapımından sorumludur. Normal serum düzeyi 35–130 IU/L dir. Normalde %2–5 sağlıklı insanlarda ALP yüksekliği bulunabilir. Yaşlılarda bu oran %20'ye çıkar⁽³⁶⁾. Gelişme çağındaki çocukta ALP değeri artar ve ergenlik sonrası normale döner. Gebeliğin son üç ayında plasental ALP yapımı nedeni ile normalin üç katı değerlere ulaşır. Normalde bağırsak kaynaklı alkalen fosfataz total alkalen fosfataz aktivitesinin

%20'sini aşmamaktadır. Sirozda karaciğer yüzeyindeki azalmış bağırsak kökenli alkalen fosfataz reseptörlerine bağlı olarak karaciğerde alım azalır ve bağırsak kökenli alkalen fosfataz oranı artar. Alkalen fosfatazin Regan, Nagao ve Kasahora gibi tümöre özgül izoenzimleri vardır. Regan izoenzimi safra kanal karsinomunda, Kasahora hepatoselüler karsinomada artmış bulunabilir.

ALP artışına yol açan durumlar;

1) Hepatobilyer Hastalıklar: Kolelitiazis ve tıkanma, karaciğerde tümör, apse, kist hidatik, amiloidoz, hepatit, CMV, EBV enfeksiyonları, sarkoidoz, ilaçlara bağlı karaciğer hastalığı, biliyer siroz

2) İskelet Sistemi Hastalıkları: Hiperparatiroidi, osteomalasi, Paget hastalığı, Cushing sendromu, Hiperfosfatemi, Neoplastik hastalıklar, ankilozan spondilit, kırık iyileşme dönemi, üremik osteodistrofi

3) Diğer Etkenler: Pankreatit, sepsis, böbrek yetersizliği, Hipertiroidizm, konjestif kalp yetersizliği, renal rikets, Diabetes Mellitus, lösemiler, sigara, bazı ilaçlar (Allopürinol, Karbamazepin, Asetoheksamid, Klorpropamid, Furosemid, Metildopa, Oral Kontraseptifler, Tolazamid, ACE inhibitörleri, Fenotiyazin, Talbutamid, Sefaloridin, Simetidin, Fenobarbital, Fenitoin vb.), gebelik, kan gurubu O ve B olanlarda yağ alımı sonrası fizyolojik artış (bağırsak kökenli izoenzime bağlı)

Hipotiroidi, enterit, hipofosfatemi, pernisiyöz anemi, akandroplozi, kwashiorkor, vitamin C eksikliği, klofibrat tedavisi, kemiklere radyoterapi uygulanması (osteoblastlarda yıkım), çinko eksikliği, hemolizle komplike Wilson hastalığında ALP düşük saptanabilir. Egzersiz sonrası değeri değişmez.

GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ

Gama glutamil transferaz (Gama glutamil transpeptidaz) (GGT) karaciğer hücrelerinde ve safra kanalı epitelyum hücrelerinde, böbrek tubulünde, pankreasta, kalpte, beyinde, akciğerde, prostatta ve bağırsakta yer alan enzimdir⁽³⁷⁾. Gama glutamil gruplarını gama glutamil peptidlerden diğer peptidlere taşır.

Seruma göre safrada GGT miktarı 100 kat fazladır. Hücre zarında ALP ile ayrı bölgelerde yer alır.

Çocuklarda GGT düzeyi bir yaşına kadar çok yüksektir, dört yaşından sonra normal erişkin düzeylerine benzemektedir, 60 yaşın üzerinde tekrar artış gösterir, normal serum eğeri 10-50 IU/L'dir. Karaciğer hastalığı için duyarlı olup özgüllüğü düşüktür. GGT yüksek ALP değerlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilir. GGT özellikle kolestazda biriken safra asitlerinin deterjan etkisi ile hücre zarından serbest hale gelir. Safrada, safra asitlerinin olmadığı Progresif Familial İntrahepatik Kolestazda normal kalır. Alkol alan kişilerde alkol kullanımını bırakmayı takiben yaklaşık 3-4 hafta sonra serum GGT düzeyi düşer, düşmez ise karaciğer patolojisi gelişmiştir veya gizli alkol kullanımı söz konusudur. Alkole bağlı karaciğer hasarında GGT/ALP oranı 2,5'den büyük olur. Kas hastalıklarında, gebelikte, çocukluk çağında artış göstermediği için ALP ile birlikte değerlendirilir. Antikonvülzanlar, kontraseptifler, varfarin, sedatifler, barbitüratlar, analjezikler, antihiperlipidemikler, antikoagülanlar gibi ilaçların kullanımı, hepatobilyer hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, malin hastalıklar ve radyoterapi, obezite, hiperlipidemi, anoreksiya nervoza, Guillain Barr'e sendromu, hipertiroidi, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği, pankreas hastalığı, akut miyokard enfarktüsü⁽³⁸⁾, renal neoplazi, romatoid artrit, diyabetes mellitus gibi durumlarda GGT düzeyi artış gösterir. Egzersiz sonrası değişiklik olmaz. Yemek yendikten sonra bir miktar azalır ve zaman geçtikçe artar.

GGT yüksekliğine ALP yüksekliğinin eşlik etmediği durumlarda birincil safra yolu hastalığı olasılığı zayıftır⁽³⁹⁾. Fakat bazen karaciğer yağlanması olduğu gibi ikisi de yüksek olsa da safra yolu hastalığı olmayabilir. GGT'nin mRNA'sının hepatoselüler kanser tanısında kullanabileceği de gösterilmiştir.

Glutasyon hücre içinde protein yapısında

olmayan bir tiyol olup birçok biyolojik işlevi vardır ve GGT glutasyon biyosentezinde önemli rol oynar⁽⁴⁰⁾. Yapılan çalışmalarda yüksek GGT düzeyinin ateroskleroz oluşumunda risk etmeni olduğu, dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümleri artırdığı saptanmıştır⁽⁴¹⁾. GGT eksikliğinde hücre içinde sistemin amino asit düzeyi azalır.

5'-NÜKLEOTİDAZ

5'-nükleotiaz karaciğer, bağırsak, beyin, kalp, kan damarları ve pankreasta bulunur. Pentoz halkasının 5' pozisyonundan inorganik fosfatların salınımını yaparak nükleotidlerin hidrolizini katalizlemektedir. Bu enzimin fizyolojik işlevi bilinmemektedir, nükleik asit metabolizmasında düzenleyici rol oynadığı düşünülmür. Kemik hastalığı ve gebelikte yükselmezken özellikle safra yolları tıkanıklığı, karaciğerin enfiltratif veya yer tutan lezyonlarında değerlidir. ALP seviyelerindeki artış ile ilişkilidir. ALP yüksekliğinin karaciğer kaynaklı olup olmadığının ortaya konması için 5'-nükleotidaz düzeyinin ölçülmesi yararlı olur. Çocuk ve gebelerdeki ALP düzeylerinde görülen fizyolojik yükselmeler 5'-nükleotidazda görülmez. 5'-nükleotidaz karaciğer metastazlarını taramak için kullanılabilir.

LÖSİN AMİNOPEPTİDAZ

Lösin aminopeptiaz vücutta en fazla karaciğerin safra kanal epitelinde olmak üzere tüm dokularda bulunur. Özellikle gebelikte (en çok son üçayda) ve hepatobiliyer hastalıklarda artış gösterir. Karaciğerde aktivitesi ALP'ye benzer ve ALP yüksekliğinin karaciğer kaynaklı olup olmadığının değerlendirilmesinde 5'-nükleotidaz kadar değerlidir. Kemik hastalıklarında artış göstermez. 5'-nükleotidazdan farklı olarak gebelikte yükselir.

LAKTAT DEHİDROGENAZ

Karaciğer hastalıklarında özgülüğü azdır. Normal değeri 300-600 U/L olup laboratuvara göre değişebilir. Miyokard, akciğer ve böbrek enfarktüsünde, serebrovasküler olaylarda, kardiyopulmoner hastalıklarda, bağ dokusu hastalıklarında, hemolitik ve megalob-

lastik anemilerde, transfüzyon sonrasında, pankreatitte, bağırsak tıkanıklıklarında, kas hasarında, hipotansiyon ve şokta, EBV ve CMV gibi enfeksiyonlarda, malinitelerde, hipotiroidide ve karaciğer hastalıklarında (iske-mik hepatit, karaciğer metastazı gibi) laktat dehidrogenaz düzeyi yükselebilir. LDH-5 izoenzimi daha çok karaciğer hastalıklarında yükselir ancak bu izoenzimin ölçülebilmesi bile çok yarar sağlamaz.

Geliş Tarihi : 05.07.2007

Yayına kabul tarihi : 03.01.2008

Yazışma adresi :

Dr. Özlem EROĞLU KAYACIK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
55139 Kurupelit, SAMSUN
e-posta: ozelemeroglu@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L. Digestive and liver disease. In: Tadaka Yamada (ed.) Textbook of Gastroenterology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2003; 3309-422.
2. Gülten M. Sarılık (ikter) ayırıcı tanı ve tedavisi, Memik F (ed.) Klinik Gastroenteroloji. 1.baskı, Bursa, Nobel ve Güneş yayınları, 2005; 551-558.
3. Berk PD, Martin JF, Blaschke TF, et al. Unconjugated hyperbilirubinemia: physiologic evaluation and experimental approaches to therapy. Ann Intern Med 1975; 82: 552-570.
4. Bloomer JR, Berk PD, Vergalla J, et al. Influence of albumin on the extravascular distribution of unconjugated bilirubin. Clin Sci Mol Med 1973; 45: 517-521.
5. McDonagh AF, Palma AA, Lauff JJ, et al. Origin of mammalian biliprotein and rearrangement of bilirubin glucuronides in vivo in the rat. J Clin Invest 1984; 74: 763-770.
6. Fevery J, Blanckaert N. What can we learn from analysis of serum bilirubin. J Hepatol 1986; 2: 113-121.
7. J.H. Grendell. Pancreatitis. In William N. Kelley. Textbook of Internal Medicine. Third Edition. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1997. Pp.: 793-807.

8. Frank BB. Clinical Evaluation of Jaundice, JAMA 1989; 262: 3031-3034.
9. Ihara H, Aoki Y, Aoki T, et al. Light has a greater effect on direct bilirubin measured by the bilirubin oxidase method than by the diazo method. Clin Chem 1990; 36: 895-897.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. In: Cellular and Molecular Immunology, WB Saunders Comp. USA, second ed. 1994; 115-135.
11. Akan E. Genel Mikrobiyoloji ve Immunoloji. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No: 16, Adana, 1992; 56-89.
12. Doumas BT, Peters T. Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. Clin Chim Act 1997; 258: 320.
13. Dufour DR. Gender related differences in liver function and integrity tests Clin Chem 1998; 44(Suppl 6): A137.
14. Günşar F. Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji. Eylül 2003; 192-203.
15. Miyaji H, Ito S, Azuma T, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication therapy on hyperammonemia in patients with liver cirrhosis. Gut 1997; 40: 726-730.
16. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al. Helicobacter pylori and plasma ammonia levels in cirrhotics: role of urease inhibition by acetohydroxamic acid. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 405-409.
17. Heubi JE, Daugherty CC, Partin JS, et al. Grade 1 Reye's syndrome—outcome and predictors of progression to deeper coma grades. N Engl J Med 1984; 311: 1539-1542.
18. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Neurochem Pathol 1987; 6: 1-12.
19. McClain CJ, Zieve L, Doizaki WM, et al. Blood methanetriol in alcoholic liver disease with and without hepatic encephalopathy. Gut 1980; 21: 318-323.
20. Huizenga JR, Tangerman A, Gips CH. Determination of blood ammonia in biological fluids. Ann Clin Biochem 1994; 31: 529-543.
21. Usta Y, Yüce A. Wilson hastalığı: Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar. Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi 2004; 1: 227-239.
22. Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Canadian Medical Association or its licensors. 2005; 367-378.
23. Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ. Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Klinik Yaklaşım. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi. Mart 2004; 9-13.
24. Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in celiac disease. Indian J Pediatr. 2006 ; 73: 809-811.
25. Kaplan M. Alanin aminotransferase levels: What's normal? Ann Intern Med. 2002 Jul 2; 137: 49-51.
26. Prati D, Tailoli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002; 137: 1-9.
27. Crofton PM. Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes. Crit Rev Clin Lab Sci 1982; 16: 161-194.
28. Posen S. Alkaline phosphatase. Ann Intern Med 1967; 67: 183-194.
29. Fishman WH. Alkaline phosphatase isoenzymes: recent progress. Clin Biochem 1990; 23: 99-104.
30. Moss DW. Multiple forms of acid and alkaline phosphatases: genetics, expression and tissue modification. Clin Chim Acta 1986; 161: 123-135.
31. Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS, et al. Structure of the human liver /bone/kidney alkaline phosphatase gene. J Biol Chem 1988; 263: 12002-12010.
32. Clubb JS, Neale FC, Posen S. The behavior of infused placental alkaline phosphatase in human subjects. J Lab Clin Med 1965; 66: 493-507.
33. Kleerekoper M, Horne M, Cornish CJ, et al. Serum alkaline phosphatase after fat ingestion: an immunological study. Clin Sci 1970; 38: 339-345.
34. Posen S, Grundstein HS. Turnover of skeletal alkaline phosphatase in humans. Clin Chem 1982; 28: 153-154.
35. Anciaux ML, Pelletier AG, Attali P, et al. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Dig Dis Sci 1986; 31: 449-453.
36. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, et al. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. Clin Chem 1999; 45: 1009-1017.
37. Miura T, Matsuda Y, Tsuji A, et al. Immunological cross-reactivity of -glutamyl transpeptidase from human and rat kidney. J Biochem 1981; 89: 217-222.
38. Hedworth-Whitty RB, Whitfield JB, Richardson RW.

- Serum-glutamyl transpeptidase activity in myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1967; 29: 432-438.
39. Ratanasavanh D, Tazi A, Gaspart E. Hepatic -glutamyl transferase release: effect of bile salt and membrane structure modification. *Adv Biochem Pharamacol* 1982; 3: 93-103.
40. Zhang H, Forman HJ, Choi J. Gamma-glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis. *Methods Enzymol.* 2005; 401: 468-83.
41. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, et al. Gamma-Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis.* 2007; 194: 498-504.