

ÇEŞİTLİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA SERUM GLUTAMAT DEHİDROGENAZ SEVİYELERİNİN DİĞER BAZI ENZİMLERLE İLİŞKİSİ VE AYIRICI TANIDAKİ YERİ

Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU (x)
Dr. Ebubekir BAKAN (xx)
Dr. Serap ÇELEBİ (x)
Dr. Bahattin ADAM (x)

ÖZET :

Çalışmamızda çeşitli karaciğer hastalığı olan toplam 85 hastada serum glutamat dehidrojenaz (GLDO), alkaleen fosfataz (ALP), 5'Nukleotidaz (5'NT), gamma glutamil transferaz (GGT), alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) seviyeleri tespit edildi. Hastalar gruplandırılarak sonuçlar arasındaki korelasyonların anlamlılığı araştırıldı.

GİRİŞ :

Bilindiği gibi, serum enzimlerinin aktivitelerinin artışı dokuda meydana gelen harabiyet ile ilgilidir. Yalnız hücre zarının permeabilitesini arttıran hafif hasarlarda sitoplazmik enzimlerin serum seviyeleri yükselir. Ağır bir hücre nekrozunda ise sitoplazma ve mitokondri zarları parçalanarak hem sitoplazma hemde mitokondri enzimleri kana geçer. Karaciğer hücre nekrozunun fazla olduğu hallerde bir mitokondri enzimi olan glutamat dehidrojenazın (GLDH; EC, 1.4.1.3) serum aktivitesi normalden fazla tesbit edilir. Yapılan bir çok çalışmada GLDH'nin doku hasarını derecesini tayin etmede bir gösterge olabileceği belirlenmiştir (1-7).

Günümüzde hastahane rutin biyokimya laboratuvarlarında 15-20 kadar enzim, tanıya yardımcı ve tedaviye yol gösterici olarak çalışılmaktadır. Bu enzimlerden bazıları karaciğer dokusunda daha fazla olmasından dolayı karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında oldukça önemli yer tutarlar. Bu enzimlerle ilgili kısaca klinik bilgi vermek uygun olacaktır.

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi
xx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

GLDH, en fazla başta karaciğer olmak üzere kalb ve böbrek hücrelerinin mitokondrilerinde bulunmaktadır (8-12). Akut ve kronik hepatit ,karaciğer kanserleri, siroz, mekanik ikter, pankreatit ve kalb yetmezliği gibi durumlarında serumda yükselmektedir (13-17).

Alkalen Fosfataz (ALP) (E.C.: 3.1.3.1) Hücre sitoplazmasında ve membranında lokalize olmuştur(10). Organizmada en çok karaciğer, kemik, barsak plesanta'da; daha az olmak üzere böbrek dokusunda bulunur (1,18). Serumda yükseldiği durumlar ise şunlardır: karaciğer ve safra yolları hastalıkları, kolestazis, gebelik, raşitizm, paget hastalığı, osteomalasi, kemik tümörleri, hiperparatroidizm (2,19,20,21).

5' Nukleotidaz (5'NT (E.C.: 3.1.3.5) sitoplazma ve membranda yerleşmiş bir enzimdir. Vücut dokularının hemen hepsinde yaygın olarak bulunur. Karaciğer kanal ve kanaliküllerinde sentezlenerek safraya verilir(1,2,22). Serumda yükseldiği başlıca hastalıklar: pankreas başı karsinomu, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon intrahepatik kolestaz, hepatit, siroz, romatoid artrit ve karaciğerin infiltratif ve metastatik hastalıkları (22,23).

Gamma glutamil transferaz (GGT) (E.C.: 2.3.2.2) adale dışındaki bütün dokularda yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Az bir kısmı sitoplazmada ve büyük kısmı ise hücre zarında yerleşmiştir(1,2,12,24). GGT akut ve kronik hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, metastatik karaciğer hastalığı gibi bir çok karaciğer hastalığı ile akut ve kronik pankreatit, pankreas kanserleri, myokard enfarktüsü ve böbrek kanserleri gibi karaciğer dışı olaylarda serumda yükselmektedir (19,23).

Aspartat amino transferaz(AST) (E.C.: 2.6.1.1) başta kalb olmak üzere karaciğer, iskelet kası, böbrek ve eritrositlerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir(25). Farklı izoenzimleri hücrelerin sitoplazmasında ve mitokondrilerinde bulunur (1,2). En çok myokard enfarktüsü, viral hepatit, siroz, kolestatik tıkanma ve karaciğerin malign infiltrasyonlarında bu enzim seviyesi yükselir(23).

Alanin amino taransferaz (ALT) (E.C.: 2.6.1.2) en çok karaciğerde; daha az olarak da iskelet kası, böbrek ve kalbde bulunur(25). Hücrenin sitoplazmasında lokalize olmuştur(3). Viral hepatit, toksik karaciğer nekrozu, siroz ve kolestatik obstruksiyonda seumda yüksek ALT değerleri tesbit edilir(19,25,26).

Bu çalışmamızda çeşitli karaciğer hastalıklarında yukarıdaki enzimleri ölçerek hastalığın ayırıcı tanısında bu enzimlerden yararlanmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Araştırma Hastanesinin çeşitli kliniklerinde yatan toplam 85 hasta üzerinde yapıldı. Vakaların 36'sı kadın 49'u erkekti. Kontrol grubu olarak sağlıklı 50 kişi alındı. Klinik ve laboratuvar bulgularla tanısı konulmuş hastalıklar tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo-1: Hastalık çeşiti ve cinsiyete göre vak'aların dağılımı

Hastalık	Toplam sayısı (n)	Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
Akut Hepatit	32	15	17
Kronik Hepatit	12	5	7
Siroz	16	3	13
Karaciğer Kanserleri	10	5	5
Karaciğer Absesi	5	1	4
Mekanik İkter	10	7	3
Toplam	85	36	49

Hasta ve kontrol grublarının serumlarında GLDH, ALP, 5'NT, GGT, AST, ALT enzimleri ölçüldü. Elde edilen sonuçların istatistiki analizleri yapıldı.

Numunelerin alınması : Hasta ve kontrol grubundan plastik bir enjektörle 5-7 ml vena kanı alındı. Oda ısısında yaklaşık 30 dakika bekledikten sonra pıhtılaşan kanlar 3500 xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Bu serumlarda GLDH ve diğer enzimlerin aktivitesi ölçüldü. Analiz yapılmayacaksa en fazla 7 gün olmak üzere serumlar derin dondurucuda (-20°C) saklandı.

GLDH aktivitesi UV enzimatik metodla tayin edildi (27), ALP, GGT, AST ve ALT analizleri hazır reaktiflerle (Boehringer Mannheim, B. Almanya) Hitachi 705 otoanalizörde yapıldı. 5'NT aktivitesinin ölçümü ise Wod-Willians'ın metoduyla gerçekleştirildi.

BULGULAR

Yapılan bütün analizlerin ortalama değer ve standart sapmaları tablo-11'de gösterilmiştir.

Belli bir hastalık grubunda farklı iki analizin birbirleriyle ilişkisini araştırmak için korelasyon hesapları yapılarak regresyon ve korelasyon katsayıları hesap edildi. Bu hesaplama sonuçları tablo-III'de sunulmuştur.

Akut hepatitte enzimler arasındaki bütün korelasyonlar önemliydi. GLDH ile AST ve ALT arasındaki çok önemli ($p < 0,001$), GLDH ile 5'NT arasında ise Önemli ($p < 0,01$) bir pozitif korelasyon bulundu.

Kronik hepatitte enzimler arasında yapılan bütün korelasyonlar anlamlı olarak değerlendirildi. Ayrıca, GLDH ile ALP arasında çok önemli pozitif korelasyon ($p < 0,001$) GLDH ile 5'NT arasında önemli pozitif korelasyon ($p < 0,01$) bulundu

Sirozlularda ise GLDH ile AST ve ALT arasında önemli bir pozitif korelasyon ($p < 0,01$) vardı.

Tablo-II: Bütün parametrelerin hastalık gruplarıdaki x ortalama (x) ve standart sapmaları (SD).

		ALP	5'NT	GGT	AST	ALT	AST+ALT	
							GLDH	GLDH
Akut Hepatit (n:32)	$\bar{x}$	271	33	191	1215	1359	22,7	122,7
	SD	64	18	161	820	867	18,4	58
Kr. Hepatit (n:12)	$\bar{x}$	174	27,6	193	204	248	19,2	26,7
	SD	124	23	92	103	92	11	11
Siroz (n:16)	$\bar{x}$	70,1	17	113	156	158	21	16,8
	SD	44	10,5	101	87	113	15	9,8
Kc. Kanseri (n:10)	$\bar{x}$	137,4	17,9	190,7	178	54	9,1	21,8
	SD	81	13,9	161	95	33	2,9	15,5
Kc.Absesi (n:5)	$\bar{x}$	137,2	21,4	100	105	74	21,5	13,2
	SD	42	9,2	40	85	63	14,4	12
Mek. İkter (n:10)	$\bar{x}$	110	27	188	196	227	15,1	23,2
	SD	57	10	137	67	151	6	14

Karaciğer kanserli vakalarda AST ve ALT ile GLDH arasında önemli bir pozitif korelasyon ($p<0,01$) tespit edildi. Ayrıca, ALP-AST arasında az önemli bir negatif devrelasyon vardı.

Mekanik ikterde GLDH ile AST arasında çok önemli ($p<0,001$), GLDH ile ALT arasında ise az önemli ($p<0,05$) bir pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca, AST ve ALT arasında çok önemli pozitif korelasyon ($p<0,001$) tespit edildi.

Bu hastalık gruplarında GLDH ile korelasyonları istatistiki açıdan çok önemli veya önemli bulunan enzimlerin regresyon eğrileri ve serpiştirme diagramları şekil-1, II, ve III'de verilmiştir.

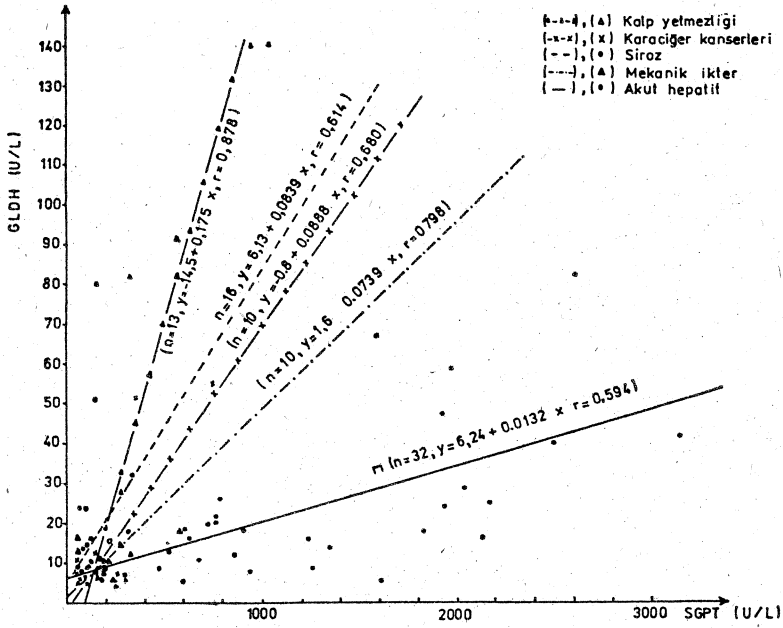
TARTIŞMA :

Çalışmamızda çeşitli karaciğer hastalığı olan vak'alarda serumda GLDH aktivitesi ile ALP, 5'NT GGT, AST ve ALT aktiviteleri arasında bir paralellik veya uyumsuzluk gösterip göstermediğinin tespit edilmesi hedeflendi.

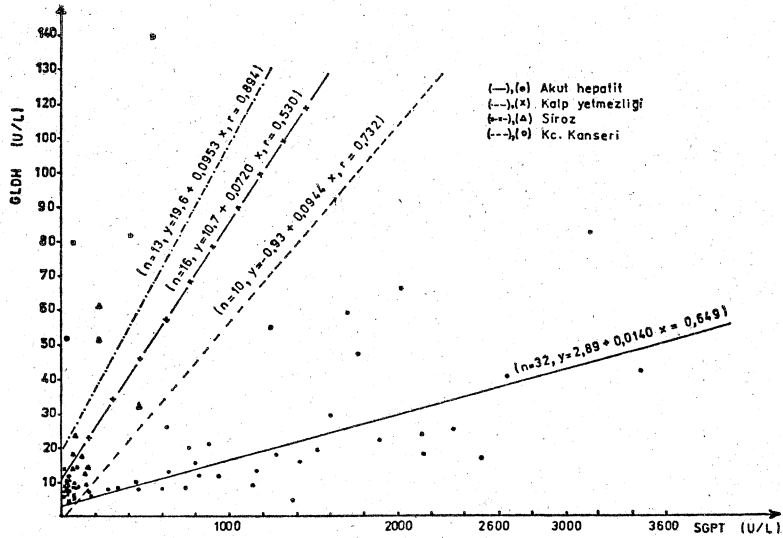
Mitokondrial bir enzim olan GLDH'ın özellikle karaciğerde çok fazla lokalize olmasından dolayı bu organa ait çeşitli harabiyet durumlarında serumda yükseldiğini tespit ettik. Bu tespitimiz bir çok çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (24-28).

Tablo-III: Çeşitli karaciğer hastalıklarında enzimler arasında bulunan korelasyon sonuçları

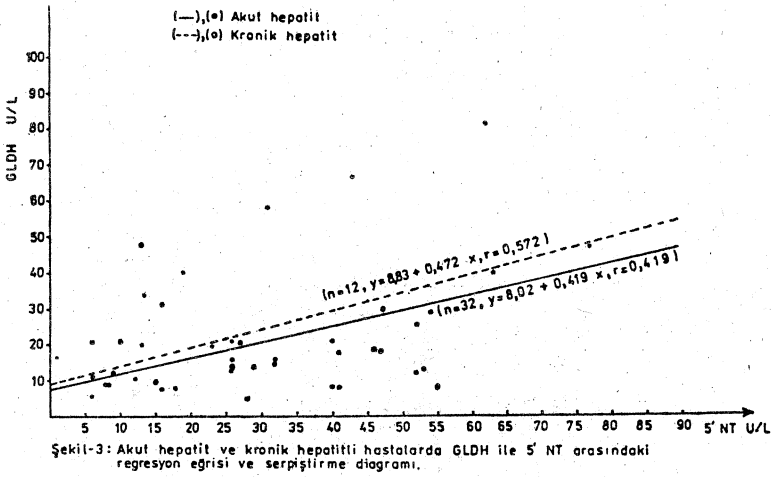
	r	t	p
Akut Hepatit (n:32)			
5'NT-GLDH	0,419	2,53	<0,01
AST-GLDH	0,594	4,04	<0,001
ALT-GLDH	0,649	4,67	<0,001
ALPS-AST	0,496	3,13	<0,001
5'NT-AST	0,465	3,23	<0,001
ALP-ALT	0,464	3,23	<0,001
5'NT-ALT	0,519	3,39	<0,001
AST-ALT	0,862	9,31	<0,001
ALP-5'NT	0,532	3,44	<0,001
ALP-GGT	0,368	2,17	<0,01
5'NT-GGT	0,468	3,24	<0,001
Kronik Hepatit (n:12)			
ALP-GLDH	0,726	3,34	<0,01
5'NT-GLDH	0,572	2,21	<0,01
ALP-5'NT	0,695	3,06	<0,01
ALT-5'NT	0,509	2,20	<0,01
ALP-AST	0,748	5,37	<0,001
ALP-ALT	0,749	5,37	<0,001
Siroz (n:16)			
AST-GLDH	0,614	2,91	<0,01
ALT-GLDH	0,530	2,34	<0,01
AST-ALT	0,660	2,89	<0,01
Karaciğer kanserleri (n:10)			
AST-GLDH	0,680	2,62	<0,00
ALT-GLDH	0,732	3,04	<0,01
AST-ALT	0,857	7,82	<0,001
ALP-AST	-0,591	2,07	<0,05
Mekanik İktet (n:10)			
AST-GLDH	0,798	3,75	<0,001
AST-ALT	0,893	5,61	<0,001
ALT-GLDH	0,691	2,14	<0,05



Şekil-1: Akut hepatit, siroz, mekanik ikter, kalp yetmezliği ve karaciğer kanserli hastalarda GLDH ile SGOT arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diagramı.



Şekil-2: Akut hepatit, siroz, kalp yetmezliği ve karaciğer kanserli hastalarda GLDH ile SGPT arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diagramı.



Hastaların serumlarında öncelikle, diğer enzim seviyeleiri tespit edildi. Yüksek değerler bu'ıran vak'alarda GLDH aktivitesi ölçüldü. Bunda amacımız enzim seviyesinin yükseldiği çeşitli karaciğer hastalıklarına ayırıcı tanıya GLDH'ın yardımcı olup olmayacağını araştırmaktır.

Akut hepatitte GLDH ile birlikte AST ve ALT arasında çok önemli bir pozitif korelasyon ($p<0,001$) GLDH ve 5'NT arasında ise önemli ($p<0,01$) bir pozitif korelasyon bulduk. Bu sonuç kesin bir tanı için yeterli olmasa bile akut hepatitle kronik hepatitin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir kanaatindeyiz. Çeşitli araştırmacılar tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir (16,17).

Kronik hepatitte GLDH ile ALP arasındaki ilişki istatistikî olarak $p<0,001$ derecesinde önemliydi. Dolayısıyla bu hastalıkta her iki enzimin (GLDH ve ALP) birlikte ölçülmesi tanıya yardımcı olabilir. Çünkü artışlar birbirine paralel olmaktadır. Aynı zamanda 5'NT ölçümüyle de tanı kuvvetlendirilebilir.

Sirozda AST ve ALT ile GLDH arasında önemli ($p<0,01$) korelasyonlar tespit edildi. GLDH ile GGT arasındaki korelasyon ise ($p<0,05$ derecesinde az önemliydi. Bu yüzden, sirozda bu enzimlerin birlikte incelenmesinin teşhisi kuvvetlendireceği kanaatine varıldı. Salaspuro'nun yaptığı bir araştırmadan çıkardığı sonuç bizim görüşümüzü destekler niteliktedir(5).

Piremer ve metastatik karaciğer kanserlerinde GLDH ile AST ve ALT arasında önemli korelasyonlar ($p<0,01$) tespit edildi. Mekanik ikterli hastalarda GLDH ile AST ve AST ile ALT arasında çok önemli ($p<0,001$) korelasyonlar mevcuttu. Ayrıca, GLDH ile ALT arasında az önemli bir pozitif korelasyon ($p<0,05$) bulundu.

Bütün bunlardan başka her hasta için AST+ALT/GLDH oranı hesaplandı. Bu oranlar tablo-II'de diğer parametrelerle birlikte verilmiştir. AST+ALT/GLDH oranının karaciğer hücre nekrozu hakkında bilgi verdiğini söyleyen literatürler mevcuttur (3,19,30).

AST+ALT/GLDH oranı akut hepatitlerde 50'nin üzerinde, kronik hepatit, karaciğer kanseri ve mekanik ikteri olanlarda 15-30 arasında, siroz ve karaciğer abselilerde ise 10-20 arasında bulundu. Bu oranın akut hepatit ile mekanik ikter arasında, ayrıca tanıda önemli bir kriter olduğu bildirilmektedir (4,19). Bizim bulduğumuz oranlarda bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak hepatobiliyer hastalıklarda diğer enzimlerle(ALP, 5'NT, GGT, AST ve ALT) birlikte GLDH'nın da ölçülmesi gerektiğini ve bu ölçümün son derece yararlı olacağını söylemek istiyoruz.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF SERUM GLUTAMATE DEHYDROGENASE AND OTHER SOME ENZYMES AND ITS IMPORTANCE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN VARIOUS LIVER DISEASES.)

In this study, The levels of serum glutamate dehydrogenase, alkaline phosphatase, 5'-Nucleotidase, γ -glutamyltransferase, alanine and aspartate aminotransferase were determined in sera of 85 patients with various liver diseases. The patients were grouped and the correlation between them was investigated.

KAYNAKLAR

- 1- Aras, K, Erşen G. Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara Üniversitesi Basım-evi, 1988,
- 2- Tietz, NW., Text book Clinical Chemistry, London, WB Sounners Co., 1986, 690-723,
- 3- Enzyme Dignosis in Diseases of he Heart, Liver, and pancreas., Adolph L, et al. , 1982, 12, 86-104.
- 4- Gudel, WG, et al. , The Diagnostic Significance of Liver Cell in hemogenity: Serum enzymes in patients with central necrosis and the distribution of glutamate dehydrogenase in normal liver, Z. Klin Chem Biochem., 1975, 13: 311-318.
- 5- Salaspuro M., Use of Enzymes for the diagnosis of Alcohol-Related organ damage, Enzyme, 1987. 37: 87-107.
- 6- Schmidt E., Schmidt F.W., Enzymol Biol Clin., 1963,3, 73-79.

- 7- Desmukh D.R., et al., Serum Glutamate Dehydrogenase and Ornithine Carbamyl Taransferase in Reye's Syndrome., Enzyme, 1985, 33: 171-174.
- 8- Tekman, Ş., Öner N., Genel Biyokimya, 3. Baskı, Fatih yayınevi Matbaası, İstanbul, 1981, 335-366, 248.
- 9- Smith E.L., et al., Principles of Biochemistry, 7th ed., London, Mc Graw Hill Book Cü., 1983, 210-220.
- 10- Kaya N., Karaciğer ve pankreashastalıklarında Lösin Amino Peptidaz ile diğer bazı enzimlerin serumdaki aktivite seviyelerinin tayini, Yüksek lisans tezi, Erzurum, 1986.
- 11- Lehninger, A.L., Biochemistry, 2nd ed., New York, Worth Publ., 1977, 1982. 565, 694.
- 12- Kachmar J.F., Moss D.W., Enzymes. Tietz N.W. Fundamentals of Clinical Chemistry, London, Saunders W.B.Co., 1976, 601-610, 652-657.
- 13- Strecken A., Methods in Enzymology, 1955, Volume 2,220.
- 14- Schmidt E., Schmidt, F.W., Klinische Wochenschrift, 19632, 40, 962.
- 15- Arıcı, M., İstatistik Yöntemler ve Uygulama, Ankara, Cihan Matbaası, 197 93-175.
- 16- Ideo G, et al., Serum Cytosolic Mitochondrial Enzyme Ratio: A Tool for for the Estimation of severity of Acute Hepatitis, Z Klin Chem. U. Klin Biochem., 10 Jg, 1972, 74-76.
- 17- Ellis, G., et al., Serum Ezyme Tests in Diseases of the Liver and Biliary Tree, Am Soc Clin Path., August 1978, 248-255.
- 18- Üstüdal K.M., Biyokima: Vitaminler-Enzimler-Hormonlar, 1. Baskı, Eskişehir Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1983, 183-218.
- 19- İmren A.H., Turan O., Klinik Tıbbi Laboratuvar, 3. Baskı, Sermet Matbaası, Kırklareli, 1985, 216-250.
- 20- Viot M., Thyss A., et al., -1 Isoenzyme of Alkaline Phosphatases, Cancer, 1983, 52: 140-145,
- 21- Çelebi, M., Çeşitli karaciğer hastalıklarında bazı enzim ve Zn, Cu seviyeleri, Erzurum, Atatürk Üniversitesi, İhtisas Tezi, 1986.
- 22- Gürsel V., Karaciğer ve pankreas hastalıklarında 5'NT ve diğer bazı enzimlerin serumdaki aktivite seviyelerinin tayini. Erzurum, Atatürk Üniversitesi, İhtisas Tezi, 1986.
- 23- Eastham R.D., Biochemical Values in Clinical Medicine Wright Bristol, 1985, 81, 131.

- 24- Bakan E., Erzurum ve çevresindeki sağlam şahıslarda nötrofil alkalen fosfataz seviyelerinin tespiti, serum alkalen fosfataz ile iligisinin araştırılması ve lo-kositlerin glukoz tüketiminin tayin edilmesi, Erzurum, Atatürk Üniv., İh-tisas, Tezi, 1983.
- 25- Zilva J.F., Pannall P.R., Semptom ve teşhiste laboratuvar (Türkçe Çev), Ankara Güven Kitabevi, 1978, 252, 273.
- 26- Sher P.P., Diagnostic Effectivness of Biochemical Lier-Function Tests, as Evaluated by Discriminant Function Analysis. Clin Chem., 1977, 23İ4, 627-630.
Lan Med. Ppl. , 1981, 216-250.
- 27- Boehringer Mannheim GMBH Diagnostica Cat. No: 12u20.
- 28- Boyer, P.B. , Lardy H, Myrbac K., The Enzymes, Volume 7, 2nd sed., New York, 1963) 3-24.
- 29- Schmidt E., Schmidt F.W. , Method of Enzymattic Analysis, 2974, 696.
- 30- Schmidt E., Schmidt F.W., et al., Advances in Clinical Enzymology, s. Karger 1979, 293.