

GAMA - GULUTAMİL TRANSPEPTİDAZIN BİYOMEDİKAL ÖNE- Mİ

Muzaffer Üstal*, İnci Karaküçük

Özet: Bu enzime başlıca karaciğer, böbrek, prostat ve dalakta rastlanır. Böbrek, enzimin en yüksek seviyesine sahipse de, karaciğer, normal serum aktivitesinin esas kaynağı kabul edilir. Bu bakımdan, biz bu makalede, birçok önemli klinik bozuklukta gama-glutamilin transpeptidazın yükselmiş ve düşmüş seviyelerini tartışarak gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: Gama-glutamil transferaz, gama glutamil transpeptidaz. (γ GGT, GGT, γ GT)

Glutamil transpeptidaz (GGT), bir peptiddeki gama-glutamil grubunun diğer bir peptide veya diğer bir amino aside transferini katalizler. Enzim, dokulardaki glutatyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde ve protein sentezinde önemlidir. Ayrıca, aminoasit ve peptidlerin hücre başlıca karaciğer, böbrek, pankreas, prostat ve dalakta bulunan enzim böbreklerde en yüksek konsantrasyondadır. Ancak GGT'nin serum aktivitesinin normal kaynağı karaciğerdir ve hepatobiliyer membranlardan orijin almaktadır (9).

A Review on the biomedical importance of gamma-glutamyl transferase

Summary: The enzyme gamma-glutamyl transpeptidase is present mainly in the liver, kidney, prostate, and spleen. The liver is considered the major source of normal serum activity, despite the fact that the kidney has the highest level of the enzyme. Thus, in this article we discussed and reviewed the increased and decreased levels of gamma glutamyl transferase in many important clinical disorders. membranlarından transportunda fonksiyon sahibi olduğu da düşünülmektedir (1).

Key words: Gamma-Glutamyl Transferase, Gamma-Glutamyl Transpeptidase (γ GGT, GGT, γ GT)

Serumda birkaç farklı şekilde bulunabilen bu enzimimin başlıca üç formu tanımlanmıştır: 1) major formu dolaşımdaki lipoproteinlerden özellikle yüksek dansiteli fraksiyona (HDL) bağlıdır; 2) diğer önemli formu ise düşük dansiteli lipoproteinlerle (LDL) büyük moleküller kompleksler yapmaktadır; 3) Daha küçük olan hidrofilik bir formuda vardır ki bu, karaciğer membranlarından proteazların yardımı ile koparılarak saflaştırılabilmektedir (7).

* *Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

** *Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi*

Bu değişik formların klinikte bazı kullanım yerlerinin olabileceği düşünülmüştür. Örneğin; HDL-GGT formunun ikerli olmayan karaciğer hastalıklarında, daha büyük moleküllü komplekslerin ise kolestasisde arttığı gösterilmiştir. Küçük hidrofilik form ise çeşitli karaciğer hastalıklarındaki total GGT aktivitesinin ancak %15-20'sini oluşturmaktadır (6,7)

Ayrıca bu formların serumdan temizlenme hızları, yani yarı ömürleri de farklıdır ve HDL-GGT kompleksleri, hidrofilik forma göre dolaşımında daha uzun süre kalabilmektedir. Bu yüzden hasta serumlarında bu form, küçük hidrofilik forma göre daha fazla miktarda bulunmaktadır (7).

Lipidlere bağlı ve serbest hidrofilik formların karaciğerden salınım mekanizmaları da farklıdır. Membrana bağlı enzim karaciğer hücresinden safra yardımı ile çözülerek veya hücre harabiyetini takiben oluşan membran parçalanmasını takiben dolaşıma verilebilmektedir. Enzim dolaşıma geçtikten sonra çeşitli lipoproteinlere transfer olup taşınabilmektedir.

Küçük hidrofilik form, enzimi hidrofobik kısmından koparan proteazlar tarafından oluşturulmaktadır ve bu formun serumdaki miktarı karaciğer hücrelerinin akut, şiddetli nekrozlarında artmaktadır.

Ancak, bu formun serumdaki yarı ömrü çok kısa olduğundan, klinik önemin yeterince değerlendirilebilmesi için daha hassas ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

GGT, karaciğer hastalığının oldukça hassas bir laboratuvar göstergesi olarak kabul edilmektedir (6) ve ileri ülkelerde çok yaygın olarak kullanılan bir test niteliği kazanmıştır. Normal değerlerin istatistiksel analizinde, %95 sıklığında 10-40 U/L düzeylerinde olduğu bulunmuştur. %5 sıklığında ise, normal değerlerin 40-300 U/L arasında

kaldığı gözlenmektedir (2,4). Erkek yetişkinler, bayanlara kıyasla, kısmen prostat GGT rezervuarından dolayı, bu enzimce daha yüksek serum normal değerleri gösterirler; erkekler 10-40 U/L; kadınlar ise 5-25 U/L; serum aktivitesi verirler (3). Hepatik enzimlerin serumdaki aktiviteleri ayrıca bazı kişisel faktörlerden de etkilenmektedir. Örneğin, enzim aktiviteleri (ALT, GGT), ilerleyen yaş ve kişinin aşırı kilolu olması ile artarken, egzersiz ile azalmaktadır. Ayrıca serum GGT konsantrasyonu sigara içen erkeklerde daha yüksektir (12).

Normal transaminaz ve alkalen fosfataz değerlerine rağmen yüksek GGT düzeyleri sıklıkla görülmektedir ve bunun diğer iki parametreden daha spesifik olarak alkolizme bağlı karaciğer hasarını gösterdiği kabul edilmektedir. Zira alkol bu enzimin indüksiyonunu sağlamaktadır (8).

Artmış serum GGT düzeyleri başlıca aşağıdaki klinik durumlarla birlikte (5,6):

- Akut veya toksik hepatit,
- Kronik veya subakut hepatit,
- Karaciğer sirozu,
- İntrahepatik veya ekstrahepatik tıkanmalar
- Primer veya metastatik karaciğer tümörleri
- Alkolizmi,
- Kolesistitis,
- Kolelitiiasis,
- Akut pankreatitis,
- Lipoid nefrozis,
- Barbiturat kullanımı,
- Kanseri tedavisinde kullanılan hepatotoksik ilaçlar, kanserin kendisinden daha çok artışa

neden olurlar.

Ayrıca bazen konjestif kalp yetmezliğinde ve ender olarak da miyokard infarktüsü (MI) sonrasında yükselmektedir. MI'de GGT genellikle normaldir. Ancak, bir artış varsa bu, MI 'nü takip eden 4. günde görülür ve muhtemelen kardiyak yetmezliğe sekonder bir karaciğer hasarını göstermektedir (3).

GGT düzeylerinin artmadığı durumlar (5):

- Kemik hastalıkları,
- Gebelik,
- İskelet kası hastalıkları,
- Neonatal hepatitis,
- RENAL Yetmezlik

GGT 'nin yükselmesindeki yorum, öteki hepatik test sonuçlarının bilinmesiyle, özellikle aminotransferazların (ALT,AST) ve alkalen fosfatazın (ALP) değerleriyle karşılaştırılarak yapılmalıdır. GGT 'in yükselmesine eşlik eden yüksek aminotransferaz değerleri ve normal veya hafifçe yüksek (normalin üst sınırının 2 katından azı) ALP seviyesinin olduğu durumlar (A ve B) (3,10,11):

A durumu: genellikle akut veya kronik bir hepatosellüler nekrozla ilgilidir ve işte o sırada intrasellüler enzimler; GGT, aminotransferazlar, karaciğerden seruma difüzyonla geçmişlerdir. B durumu: viral, ilaç veya toksik sebeple akut hepatite bağlı olabilir. Aminotransferazların yüksekliği genellikle çok belirgindir, oysa, GGT 'nin yükselmesi çoğunlukla hafiftir.

GGT ile aminotransferazların birlikte yüksek sonuçları, sebebi ne olursa olsun, kronik hepatopatiye bağlı olabilir; kronik hepatit ve/veya siroz gibi. Çok yüksek bir GGT ile,

AST/ ALT oranınının 1 'den büyük çıkması,alkole bağlı hepatopatiyi düşündürür (3): GGT de hafif bir yükselme ile, AST/ALT oranınının birden düşük çıkması alkolik olmayan bir hepatopatiyi hatıra getirmelidir. Alkolik olmayan bu kronik hepatopatilerin başlıca sebepleri,hepatit B ve özellikle C virüslerinin enfeksiyonları ile olmaktadır.

GGT' nin ve aminotransferazların sık rastlanan hafif yüksekliği, steatozda (karaciğer yağlanması) gözlenir. Bu tanı diffüz durumdaki hiperekojenitenin karaciğer ekografisinde gözlenmesi ile doğrulanır. Ancak steatoz şiddetli değilse, karaciğer ekografisi normal olabilir.

Aminotransferazların yükselmiş değerlerine eşlik eden GGTYüksekliğinin daha az rastlanan sebepleri arasında Wilson hastalığı, idiopatik hemokromatoz, α -1 antitripsin defisiti, gravidik akut steatoz ve gravidik toksemili karaciğerin hepatik lezyonları sayılabilir. (3,10) .

GGT yükselmesinin, yüksek ALP ile normal veya hafifçe yüksek (normalin üst sınırının 5 katından azı) transaminaz değerlerine eşlik etmesi durumu; genellikle ekstrahepatik veya intrahepatik kolestazın sonucudur. Kolestaz tarafından belirlenen GGT yükselmesinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Ancak , kolestaz durumunda GGT' nin yükselmesi, ALP 'nin yükselmesinden daha erken ve daha belirgindir. Diğer bir deyişle, GGT' nin yüksek olduğu kolestazda ALP 'nin normal olduğu olgulara rastlanır,fakat tersine durum çok nadir gözlenir.

Kolestazda GGT yüksekliği sıktır,ancak mutlak (constant) değildir; yani GGT 'nin normal değerde olması,kolestazın yokluğu anlamına gelmeyebilir. Çoğunlukla gravidik ve rekürrent benign kolestazda GGT'nin normal sınırlarda kaldığı kabul edilir, ancak

bu da mutlak bir kural değildir (10).

GGT'nin izole yüksekliği de gözlenebilir; aminotransferazların ve ALP'in değişmeyip GGT'nin yükseldiği durumlar bu çeşittir. Nitekim,alkolizmden ölenlerin %60'ında GGT izole olarak yükselmektedir (3). Hepatik lezyonsuz alkolizmde yükselmiş GGT'nin seviyesi oldukça hafiftir ve 100-400 U/L arasındadır. Hepatik lezyonlar varlığında ise,GGT yükselmesi daha belirgindir ve 300-1000 U / L arasında değişir. Sekonder olarak hipertroidi,GGT 'nin mutedil, izole bir yükselmesini sıkça hazırlar. Bu yükselme, troid fonksiyonu normale dönünce kaybolur (2).

Serum GGT düzeyi ile birlikte eritrositlerin ortalama korpüsküler volüm değerleri sıklıkla hastaların alkol tüketimini değerlendirmek için kullanılmaktadır . İzole olarak serum GGT düzeylerinde yükseklik gösteren kişilerin alkolik karaciğer hastalığı yönünden araştırılmaları ve bu doğrultuda karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (8).

Kaynaklar

1. Albert L L: **Clinical Biochemistry**. W.B.Saunders, Philadelphia 1975,pp: 570-571.
2. Azizi F: **Gammaglutamy-transpeptidase levels in thyroid disease**. **Arch Intern Med** 142: 79-81, 1982.
3. Benhamou JP: **L elevation de la gammaglutamy transpeptidase serique** **La Presse Medicale** 20 (26): 1201-1203, 1991.
4. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP: **Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases**. **J Clin Gastroenterol** 11: 545-551, 1989.
5. Fishback FT: **A Manual of Laboratory Diagnostic Tests**. JB Lippinco Comny,

Philadelphia 1984, pp 878.

6. Gülbahar K, Üstdal M: **Hepatobillier hastaalıklarda serum enzim aktiviteleri**, **Aandolu Tıp Dergisi**, 5: 227-254, 1987.
7. Grostat M and Huseby Nils-Erik : **Clearance of different multiple forms of human γ - Glutamyl transferase**. **Clin Chem** 36/9: 1654-1656, 1990.
8. Ireland A, Hartley L, Ryley N, et al: **Raised γ -glutamyltransferase activity and the need for liver biopsy**. **Br.Med J** 302: 388-389, 1991.
9. Jacquemin E, Hadchouel M, Congard B, Laugier J . **Cholestase gravidique et activite serique de la gammaglutamyl-trenspeptidase**. **Gastroenterol Clin Biol** 12: 768-769, 1988.
10. Lesgorgues B, Nalpas B, Berthelot P: **Gammaglutamyl - transferase: un test simple, une interpretation delicate**. **Gastroenterol Clin Biol** 8:99-102, 1984.
11. Penn R, Worthington DJ: **Is Serum gammaglutamyl-transferase a misleading test?** **Br Med J** 286: 531-535, 1983.
12. Salvaggio A, Periti M, Miano L et al: **Body Mass Index and liver Enzyme Activity in Serum**. **Clin Chem** 37/5: 720-723, 1991.