

Böbrek Hasarlarında Yeni Bir Belirteç Olarak Glutasyon Transferazlar

Belgin İşgör¹

Özet

İnsan metabolizmasında en önemli mekanizmalardan birisi iyon ve su dengesinin korunmasını sağlamak üzere özelleşmiştir. Bu denge, metabolizmada her doku ve hücrede ihtiyaç fazlası iyon ve suyun vücuttan atılması veya bunların geri emiliminin sağlanması yönünde gerçekleşir ve merkezinde ise böbrekler bulunur. Sadece su ve elektrolit dengesi değil, asit baz dengesinin sağlanması ve böylece metabolik pH'ın korunması açısından da kritik organlardır. Diğer taraftan nükleotit ve protein yıkım yolundan açığa çıkan ve toksik özellikte olan azotlu bileşiklerin ve amonyumun da bertarafında görev alırlar. Metabolizmada maruziyet veya terapötik kullanımı yoluyla bulunan kimyasalların, karaciğerdeki detoksifikasyon aşamalarından sonra vücuttan atılımı da böbreklerden olur. Dolayısıyla böbrekler belirli molekül ve iyonlar için dengeyi sağlarken hem vücuttan atıkları hem de toksinleri uzaklaştırma konusunda merkezi organlardır. Böbreklerin bu kritik rolleri doku hasarı veya enfeksiyonuyla sekteye uğrar. Böyle bir tabloda insanın diğer doku ve organlarının da etkilenerek daha ciddi hastalık tablosu oluştuğu bilinmektedir. Metabolizmanın sağlık halinin kontrolü için çok sayıda enzim, iyon, protein gibi doğrudan veya dolaylı belirteçler olsa da böbrek hasarını, özellikle hastalık tablosu ağırlaşmadan erken dönemde tespitite net belirteçlerin güncel çalışmalarla ortaya çıkarılması erken teşhis kadar yeni ilaçların ve tedavi yaklaşımlarının da bulunmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda Glutasyon enzim ailesi üyelerinden alfa (α) ve pi (π) izozimleri ciddi belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır.

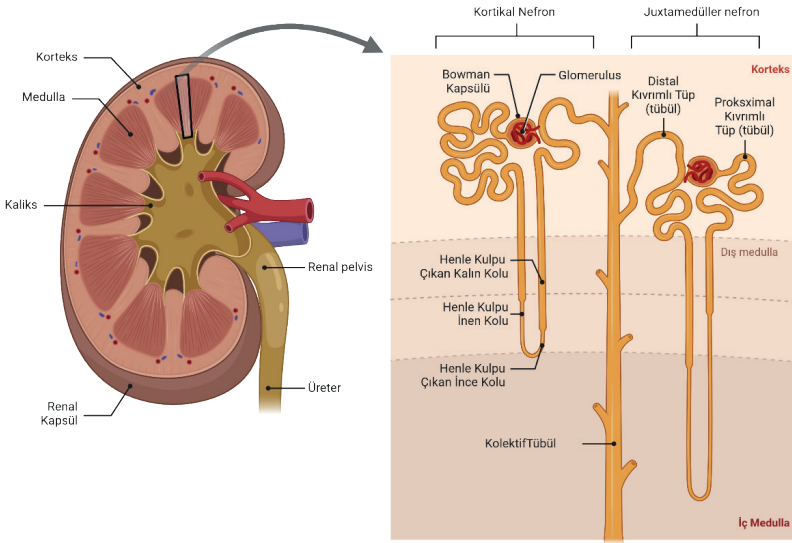
1 Prof. Dr., Atılım Üniversitesi, belgin.isgor@atilim.edu.tr, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, e-mail: belginisgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5716-3159

1. GİRİŞ

Böbrekler insan metabolizmasında molekül ve iyonlar için dengeyi sağlarken hem vücuttan atıkları hem de toksinleri uzaklaştırma konusunda merkezi organlardır. Kanın filtrasyonundan vücuttaki moleküler homestaza, vücut sıvı hacminin korunması ve elektrolit dengesinin sağlanmasından hormon üretimine çok aşamada önemli görevleri vardır ki regülatör görevler olarak da anılırlar. Bu görevlerin yanısıra glikoz, protein ve amino asit metabolizmasında da görev yapar. Böbrek hastalıkları, çeşitli sebeplere bağlı doku ve organ hasarı, çoklu fonksiyonu sebebiyle insan metabolizmasında ciddi ve yaygın etkilere yol açtığından klinik açıdan dikkatle takip edilmesi gereken bir tablodur. Böbreğin sürekliliği yaşamsal önemde olan hassas regülasyon ve metabolik denge desteği olmaksızın vücut kimyasal yapısındaki denge ve düzenleme bozulacağından, ortaya çıkan toksik tablo sadece böbrek değil çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilmektedir.

1. 1. Böbrek Fonksiyonunun Temel işlevleri ve Metabolik Dengedeki Rolü:

Yapısal olarak (Şekil 1) böbrek altı ana birimden oluşur: korteks, medulla, renal kapsül, üreter ve renal pelvis. Bu birimlerden korteksin en küçük yapısı, böbreklerin en küçük yapısal birimi olarak da adlandırılan, nefronlardan oluşur ve temelde mikroskobik düzey filtrasyonu ve moleküler düzey işlevi burada yürütülür. Böbrek fonksiyonları ise genelde üç ana kategoride ele alınır: 1) Homeostaz Regülasyonu, 2) Filtrasyon ve Atılım (Eksresyon) görevi ve 3) Hormon Üretimi yani Endokrin Görevi.



Şekil 1. Böbrek Anatomisi (BioRender: Işgör, Y. (2025) <https://BioRender.com/d5bscqi>)

Homeostaz görevi öncelikle vücut plazma hacminin dengelenerek kan basıncını korumaya yöneliktir. Bu denge sağlanırken ya fazla su vücuttan idrar yoluyla atılır veya böbreklerde süzülmekte olan suyun ihtiyaç duyulan miktarı geri emilerek dolaşıma verilir.

1. 1. 1 Homeostaz: Elektrolit ve iyon dengesinin korunması

Böbreklerin genel anlamda iyon dengesindeki rolü a) sodyum (Na^+) ve Potasyum (K^+) katyonları, b) bikarbonat (HCO_3^-) ve proton (H^+) iyonları, c) Klor (Cl^-) iyonları, d) Kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları, e) sülfat (SO_4^{2-}) iyonları; ve f) kemik ve mineral metabolizmasından açığa çıkan fosfat (PO_4^{3-}) fazlasının atılımı ve gereksinimi olanın geri emilimini gerçekleştirerek sağlar.

Sodyum ve klorür iyonları proksimal tübülden geri emilir, böbreğe iletilen sodyumun %67'ye yakını vücut ihtiyacına bakılmaksızın geri emilir ve bu Na/K Atpaz pompası yoluyla olur. Klorür iyonu sodyum geri emilimine paralel ancak pasif olarak emilerek elektiksel denge sağlanır. Henle kulpunda, buraya gelen iyonların %25 kadarı idrarı konsantre etmek üzere Na/K/Cl simportuyla geri emilir. Distal tübül ise son ince ayarı yapmak üzere özelleşmiştir ve geriye kalan küçük miktarlardaki sodyumun da geri emilimini sağlar. Bu kısım aldosteron hormonu kontrolünde, sodyum emilimini ve paralelinde potasyum atımını artırır. Potasyumun böbreğe gelerek

filtrelenmiş büyük kısmı ki bu %90 civarındadır, proksimal tübül ve Henle kulpunda geri emilir. Ancak atılımı gıda yoluyla alınan fazla potasyumun, aldosteron kontrolünde, distal tübül ve toplayıcı kanal üzerinden gerçekleşir.

Bikarbonat, fosfat, sülfat ve kalsiyum iyonları da proksimal tübül üzerinden işleme uğrar. Ancak buraya gelen bikarbonatın tamamı dolaşıma geri emilirken, kalsiyum ve fosfat iyonları paratiroid hormon kontrolünde kalsiyum geri emiliminin desteklendiği ve fosfatın atıldığı bir işleme uğrar. Sülfat iyonları ise metabolik fonksiyonlarda birçok dokuda ihtiyaç duyulan iyon olması nedeniyle kontrollü olarak geri emilir veya atılır. Bilinen değerler, böbrekte filtre edilen sülfatın yaklaşık %85 oranında geri emildiği şeklindedir. Metabolizmada sülfatın proteoglikan ve heparin gibi molekül sentezlerinde, karaciğerde gerçekleşen detoksifikasyon işlevinde çeşitli moleküllerin sülfasyonunda, birçok steroid hormonun inaktivasyonunda kullanılması bu iyonun neden çoğunlukla geri emilime uğradığını açıklamaktadır.

Sodyum ve potasyum temel elektrolit dengesinin korunmasında önemliyken, bikarbonat, proton ve klor iyonları metabolik pH dengesinin korunması için önemlidir. Kemik metabolizma dengesini korumak için kalsiyum, anabolik tepkimeler ile hormon regülasyonu ve detoksifikasyon mekanizmaları için sülfat iyonlarının atılımından çok geri emiliminin gerçekleştiği normal böbrek fonksiyonu metabolik işlevler için önemlidir. Fosfat iyonları ise sinyal iletiminden, ATP gibi enerji kaynağı moleküller ile nükleotidlerin sentezine, kalsiyum gibi kemik metabolizmasında önemlidir. Ancak atılımı da idrar pH'sını çok düşürmeden metabolizmadaki asidik protonları toplayarak idrarla atılımı sağlaması açısından önemlidir. Dolayısıyla, genel tabloda, bu iyonların ihtiyaç durumuna göre atılım ve emilimleri böbreklerin kontrolünde kritik bir işlevdir.

1. 1. 2 Homeostaz: glikoliz, glukoneogenez ve üre döngüsü

Homeostaz, basit ifadeyle iç dengenin korunmasıdır. Ancak sadece iyon dengesinin korunmasıyla sınırlı değildir. Glikoz beyin, kas, karaciğer, böbrek gibi birçok organın çalışması için çok gereklidir ve bu yüzden de gereksiz harcanmasını önleyen homeostazı çok kritiktir. Yaygın olarak karaciğerin glikoz metabolizmasında merkez görevde olduğu bilinmesine rağmen, aslında metabolizmanın ihtiyacı olan glikoz kaynaklarının yaklaşık %80 kadarını karşılayabildiği, geriye kalan ihtiyacın böbreklerce karşılandığı bulunmuştur (Stumvoll, 1997). Böbreklere iletilen glikozun geri emilim işlevi ile glukoneogenez yolu proksimal kıvrımlı tübüllerde gerçekleşir. İnsülin ise glikoz dışı kaynaklardan glikoz üreten metabolik yol olan glukoneogenez sadece karaciğer değil böbrek üzerinde de etkiyerek engellediği bulunmuştur.

Bu, özellikle glukoneogenez incelendiğinde, dolaşımdaki glikoz düzeyi kontrolünde böbreğin de rolü olduğu konusunda ipucu vermektedir.

Böbreklerin filtrasyon ve atılım işlevinde en iyi bilinen mekanizma üre atılımıdır ve karaciğer ile ortaklı bir işlemle gerçekleşir. Dokularda açığa çıkan amonyum (NH_4^+) genel olarak protein yıkımı sırasında açığa çıkan toksik bir iyonudur ve bu iyonun bertarafında bilinen temel organ karaciğerdir. Şöyle ki, amonyum, dokularda glutamin amino asiti oluşturmak için kullanıldıktan sonra bu molekül karaciğere iletilir ve burada amid grubu olarak tutulan amonyum glutaminden ayrılarak glutamat oluşturulurken açığa çıkan amonyum karaciğerde doğrudan “üre döngüsü”ne iletilir. Bu döngü yoluyla amonyum, bikarbonata eklenerek karbamil fosfata dönüştürülür ve ornitin amino asitine bağlanarak üre döngüsüne girer, son ürün olarak iki amid yan grubu olan üre, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, elde edilir ve böbreklere iletilerek buradan atılır. Karaciğer-böbrek ilişkisinde yaygın bilinen bu mekanizmaya ek olarak özellikle iskelet kasından açığa çıkan amonyum ile üretilen alaninin dolaşımla karaciğere iletildiği (Cori döngüsü) ve burada amid olarak bulunan amonyumun salınarak doğrudan karaciğerdeki üre döngüsüne girdiği, geri kalan pirüvatın ise glukoneogenez yolunda kullanıldığı da bilinmektedir. Ancak bu mekanizmaların dışında, böbreklerin dolaşımdan yüksek miktarda glutamin aldığı ve glutaminaz enzimi yardımıyla glutamat üretirken açığa çıkan amonyanın ise ortamdan fazla protonu bağlayarak amonyum oluşturduğu ve böylece idrara aktarıldığı bulunmuştur. Bu yol, metabolik asitin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi sağlaması açısından önemlidir. Böbrek asit-baz dengesinin korunmasında amonyumun rolü, böbreklerde glutamin metabolizmasıyla gerçekleştiğinden, doku ve organlardan amonyak/ amonyum bertarafında hem karaciğer hem de böbreğin ortaklı ve ortaksız rolü olduğu netleşmiştir.

Yapılan araştırmalar normal şartlarda böbrekte glukoneogenez ile üretilen glikozun üretim hızının karaciğerden daha düşük olduğunu ancak uzun süreli açlık veya gıda tüketilmeyen gece saatlerinde böbrekten salınan glikozun böbrek dışı dokulara ulaştığı ve absorblandığı belirlenmiştir (Gerich, 2010). Diğer taraftan glukagon karaciğerde glukoneogenezden glikoz üretimini uyarırken adrenalin hormonu bu uyarımı sadece böbrek için sağlar. Bu hormonlar bu iki organın glikoz kullanımını birbirinden bağımsız kontrol ederken bir hormon diğerine göre kontrollü salınır. Bu tablo, diğer birçok kritik biyomolekül için tek organ kontrolü olamayacağını göstermesi açısından da önemlidir.

1. 2 Böbrek Fonksiyonunun takibinde belirteç molekül ve enzimler:

Böbrek metabolizmasının sağlıklı işlevinin takibinde bu moleküllerin atılım ve geri emilimlerinin önemi büyük olsa da klinik olarak diagnostik bir araç olarak kullanımları birçok açıdan zordur. Öncelikle bir molekül veya iyonun teşhis ve takipte kullanılabilmesi için idrar, serum, plazma gibi numunelerde kolayca ulaşılabilmesi; analiz yönteminin hızlı, farklı biyomolekül ve iyonlardan etkilenmeyecek şekilde güçlü, her tekrarında kabul edilebilir hata aralığında olacak şekilde tekrarlanabilir olmalıdır. Bunların yanısıra sağlık-hastalık dengesinde yapılacak ölçüm ve analizlerin kabul edilebilir oranda farklılık göstermesi temel kuraldır. Tüm bu açılardan bakıldığında böbreklerde gerçekleşen iyon ve molekül emilim ve atılımlarının tek başına takibi, böbrek fonksiyonunun doğru işleyişinden saptığını tespit için doğrudan kullanıma uygun değildir.

1. 2.1 Böbrek Fonksiyonu takibinde standart testler: Kreatinine, Sistatin C ve Albumin

Böbrek fonksiyonunda glomerulus'un düzgün çalıştığını tespit etmek böbrek filtrasyon kabiliyetini anlamak açısından önemlidir. Bunun için Glomerular filtrasyon hızı (GFR) ölçümü gerçekleştirilir. Bu aslında net ve doğrudan bir ölçümden çok serum ve idrar numunelerinde vücutta üretilen ve böbreklerde filtre edilen kreatinin veya sistatin C (CysC) düzeylerinin tespiti ve bunların normalize edilmiş bir formül kullanılarak tahmin değeri hesaplanması şeklindedir. Sistatin C düzeyi ölçümü kreatininden daha pahalı bir yöntemse de daha kararlı sonuç almak açısından tercih edilebilir. Erken dönem diabetes ve diyabetik nefropatide ve kardiyovasküler hastalıklarda CysC düzeyindeki artış bu belirteci çok açıdan önemli kılmaktadır. Ancak IFCC (uluslararası Klinik Kimya Federasyonu) onaylı CysC referans materyali olsa da farklı üreticiler tarafından sağlanan bu materyalin laboratuvar standardizasyonunda zorluklar ve sapmalar göstermesi, zaten malşyetli olan bu testin rutin kullanımına çok da imkan tanımamaktadır. Diğer taraftan İnulin gibi dışarıdan verilen bir molekülün serum ve idrar takibi ise tahmini değil "ölçülmüş" GFR değerini verir ve daha güvenilirdir .

Böbrek dokusunda bir tahribat olduğunun ilk anda kontrol edilmesi için ara idrarda albümin veya mikroalbumin düzeyine bakmak standart bir yöntemdir. Küçük bir protein olan albümin birçok molekülün dolaşımında taşınmasını sağladığından transport protein olarak da bilinir. Böbrek filtrasyonunda ise küçük yapısıyla kolayca geri emilir. İdrarda tespiti genellikle

dolaylı kardiyovasküler hastalık işareti olarak görülse de asıl belirteç olarak kronik böbrek hastalığı takibindedir.

Bu iki analiz tam olarak böbreğin hastalığı hakkında net bilgi vermez. Serum da nitrojen düzeyi tespiti ve elektrolit düzey analizi de bilginin netleşmesi açısından gereklidir. Ancak bu iki analiz de metabolizmada beslenme, enfeksiyon, dinlenme durumlarının değişikliğine göre farklılık gösterebildiğinden görüntüleme yöntemleri ve destekleyici biyokimyasal testlerle hastalık tablosunun netleştirilmesine ihtiyaç vardır.

1. 3 Böbrek Fonksiyonu takibinde doğrudan ve dolaylı enzim ve protein bazlı belirteçler

Enzimlerin diagnostik olarak iyi bir araç olmasına rağmen böbrek metabolizmasında yer alan birçok enzimin belirteç olarak kullanımında tekrarlanabilir, kararlı ve güçlü bir metot kurulamaması sebebiyle güçlükleri görülmüştür. Albüminüri veya mikroalbüminüri testleri ve serum kreatinin (GFR'yi tahmin etmek için kullanılır) gibi geleneksel belirteçlerin yanı sıra böbrek kanserlerinin, diyabetik böbrek hastalığının (DKD) veya diyabetik nefropatinin (DN) erken teşhisi ve izlenmesi için birçok yeni biyobelirteç araştırılmaktadır. Çalışmalar günümüzde henüz yaygın klinik kullanıma ulaşmamış olsa da Akut Böbrek Hasarı (ABH) ve Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) bazı enzimlerin idrarda tespitiyle teşhis ve takip kolaylaşmıştır.

Bu enzim ve proteinlerden kullanımı olan bazı belirteçler :

1) Glomerular fonksiyon takibinde: idrarda Transferritin (TRF), Ferritin, immunoglobulin G (UIgG) ve alfa 2-Makroglobülin (A2M) düzeyleri proteini ; 2) Böbrek tübüler fonksiyonu takibinde: İdrar Alfa 1 Mikroglobulin (A1MG), idrar b-2-mikroglobuling (B2MG), Retinol bağlayıcı protein (RBP), L-tipi veya karaciğer yağ asiti bağlayıcı protein (LFABP), Intestinal trefoil faktör 3 (TFF3), Aktifleştiren transkripsiyon faktör 3 (ATF3) ve uromodulin (UMOD), Alanin Amino Peptidaz (AAP), N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG), Nötrofil jelatinaz-ilişkil lipokalin (NGAL) proteinleridir ve bu belirteçler klinik olarak önemli ve özgün sonuçlar alınmasını sağlar (Lu ve ark., 2025; Karmakova ve ark., 2021; Engström ve ark., 2024; Spencer ve ark., 2023; Treacy, 2018).

Diğer taraftan böbrekte fonksiyonu ile renin-angiotensin sisteminin çalışmasını, özellikle diyabetik nefropati için, izlemede Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) de önemli bir belirteçtir. Klasik biyokimya analiz panelinde olması sebebiyle LDH (laktat dehidrogenaz) çok yaygın bakılabilen bir belirteç olarak Akut Böbrek Hasarında tübül hücre tahribatını takipte önemlidir.

Bütün bu belirteçlere son yıllarda Glutasyon ailesi üyesi iki izozim de katılmıştır. Özellikle kanser araştırmalarıyla ve ilaç direnç oluşturma mekanizmalarıyla iyi ilişkilendirilmiş olan GST pi (π) ve alfa (α) üyesinin doku düzeyleri yıllardır takip edilmekte, polimorfizmleri ya da genetik değişimlerinin hastalıklar ile ilişkisi araştırılmakta ve bir belirteç veya ilaç hedefi olarak üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda idrarda bu izozimlerin tespiti ve bazı durumlarda böbrek hastalıklarının ilişkisinin bulunması bu enzime olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Bugüne dek farklı durumlarda, kardiyak operasyon sonrası veya toksik kimyasallara maruziyet gibi, birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya konmuş olsa da bu enzimler halen bir belirteç olabileceği potansiyelinde görülmektedir (McMahon ve ark., 2010; Khacha-Ananda ve ark., 2022).

1.3.1 Böbrek Fonksiyonu takibinde GST enzimlerinin Önemi

Glutasyon S-transferazlar (GST'ler) veya yaygın adıyla Glutasyon Transferazlar, prokaryot ve ökaryotlarda faz II enzimi olarak tanımlanmıştır. Bilinen en yaygın ve birincil işlev olarak tanımlanan özelliği, bu enzimlerin çeşitli toksik molekülleri tripeptit glutasyon ile konjuge ederek vücuttan atılımını kolaylaştırmak, yani Faz II detoksifikasyon metabolizmasında aktif görev yapmaktır. Bu enzimler hücre içi dağılımlarına göre Sitosolik, Mitokondriyal veya Kappa ve Mikrozomal (Eikosanoid ve Glutasyondaki Membran-A İlişkili Proteinler, MAPEG) olmak üzere üç ana protein ailesine ayrılır. İnsanlarda, sitozolik glutasyon S-transferaz (GST) protein ailesi tüm GSTlere kıyasla en büyük aileyi oluşturur ve yedi farklı sınıfta sunulan 16 gen tarafından kodlanmış enzimlerdir: mu (GSTM), alpha (GSTA), pi (GSTP), theta (GSTT), zeta (GSTZ), sigma (GSTS ve omega (GSTO) (Allocati et al., 2018). İnsanlarda en çok çalışılmış enzim formunun sitozolik enzimlerdir ve herbirisinin substrat özgünlüğü çakışan çok fazla izozimi olduğu bulunmuştur. Her bir enzim aynı veya farklı genden kodlanmış homo veya heterodimer formu oluşturmak üzere iki alt birimden oluşmuştur. Bu alt birimlerde birbirine yakın iki substrat bağlama bölgesi vardır: a) G-Bölgesi: GSH bağlayan bölgedir ve hangi moleküle GSH bağlanacaksa öncelikle buraya GSH bağlanarak diğer moleküle konjuge olması sağlanır; b) H-Bölgesi :çok geniş bağlama kapasitelidir ve GSH bağlanacak ksenobiyotik, elektrofilik bileşikler, ilaç veya diğer oksidatif mekanizma ürünü bileşikler buraya bağlanır (Hayes, 2005).

Genel olarak bir elektrofilik bileşiğin GSH konjugasyonu ile böbrekten atılımı kolay ve az reaktif ürünlere dönüştükleri kabul edilir. Bu ksenobiyotiklerin, yani vücutta işlenmeden kaldıklarında toksik etki gösteren endojenik veya ekzojenik kaynaklı moleküllerinin çoğu için geçerli iken bazı

ilaçlar , örneğin Cisplatin, veya organik çözücüler , örneğin Diklorometan (DCM), için tam tersi sonuca yol açar. Özellikle, GSH-konjüge Cisplatin'in nefrotoksisteye neden olacak aktiflik kazandığı, DCM'in de GSH konjüгатının kararsız ve reaktif bir yapı oluşturarak DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur (Townsend ve Hanigan, 2002). Dolayısıyla GST konjüгasyonunun sadece detoksifikasyonda değil, bazı durumlarda: 1) Ksenobiyotikleri biyoaktivasyonunu gerçekleştirme (Lash et al., 2014)), 2) ii) endojenik α,β -unsature aldehitler, kinon ve hidroperoksitleri inaktifleştirme; 3) GSH molekülünün hücre içi düzeylerini ve hücre iç kompartmanlarındaki dağılımını düzenleme 4) Sinyal iletiminin düzenlenmesini sağlama gibi pekçok görevleri de gerçekleştirdiği bulunmuştur (Hayes, 2005, Tew ve Townsend, 2011, Wu, ve ark., 2006)

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilerden sitozolik GSTlerin doku dağılımını incelendiğinde GST A'nın A1 ve A2 izozimlerinin en çok karaciğerde, ince barsakta, böbrekte adrenal bezde lokalize olduğu, GST P izozimi olan GST P1'in beyin, mesane, deri, kalp, testisler, akciğer, incebarsak, böbrek, verler, pankreas, plasenta, prostat, adrenal ve tiroid bezleri ile dalakta lokalize olduğu bulunmuştur. Bu iki farklı GST enzim sınıfının ortaklı ve yüksek oranda lokalize olduğu iki organ: ince barsak (burada A1>A2, P1 ile A1 benzer seviyede) ve böbrekler (A1,A2 ve P1 aynı düzeylerde) olduğu da anlaşılmaktadır (Buratti ve ark., 2021).

GST enzimlerinin doku dağılımı çok yaygın olması sebebiyle ilgili dokulardaki tahribatla ilişkilendirmek amaçlı çok çalışma gerçekleştirilmiş olsa da hala yürütülen yoğun çalışmalara rağmen birçok doku için tam bir biyobelirteç olma özelliği kazanmamıştır. Son yıllarda yayınlanmış birçok çalışmanın derlenerek ortaya bir tablo çıkarılması sağlansa da net olarak bilinen belli hastalık-GST ilişkisi daha netleşmiş, diğer alanlarda daha çok çalışma yapılması gereğini ortaya koymuştur. Özellikle radyodiagnostik ve anjiyografinin teşhiste önemli rol kazanmasıyla acil servis travma ve inme tanısından, kanser tanısından evre belirlemeye, kardiyovasküler ve periferik vasküler cerrahilerden ürolojik teşhislere dek çok alanda kontrast ajan kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu radyolojik görüntüleme amaçlı kullanılan ajanların akut böbrek hasarına yol açabildiği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ABH teşhisinde kullanılan belirteçlerin genel böbrek fonksiyonunda da kullanılıyor olması yeni belirteçler bulma konusundaki çalışmaları hızlandırdığı için halen farklı sebeplerle gözlenen ABH tablolarında aynı GST formlarının marker olabilmesi, farklı durumlarda çelişen sonuçlar vermesi itibarıyla de, tartışılmaktadır.

Detaylı doku dağılımı incelendiğinde GST A'nın proksimal ve GST P'nin distal tübülde yoğunlaştığı, bu sebeple bu iki tübül yapısında olabilecek tahribatın iki farklı enzimin idrarda tespitiyle mümkün olabileceği düşünülmektedir. ABH ile ilgili çalışmalarda, özellikle kardiyak operasyonlarda, kontrast ajan uygulamasının bu hasara yol açtığı, yoğun bakımda yatan hastalardan ölümle sonuçlanan vakalarda yine akut böbrek hasarı sırasında idrarda GST izozimlerinin bulunduğu görülmüştür. GST-P'nin GST-A'ya kıyasla idrarda daha kolay ölçülebilmesi acil ve etkin ölçüm açısından üstünlük kazandırmıştır. Ayrıca GST-P'nin idrar düzeylerinin hastanın ölüm riskinin belirlenmesinde veya diyaliz gerekliliğine karar verilmesi gibi durumlarda daha net sonuç verebilmesi açısından tercih edilebileceği görülmektedir.

GST-A ise yapılan çalışmalarda özellikle evre 1 ve 2 ABH vakalarında daha net ayırım yapılmasını sağlaması açısından önemli bulunmaktadır. Yine de GST'nin bu iki formunun ABH için bir diagnostik olabileceği, bazı kliniklerde özellikle kullanımının olduğu belirtilse de hastalık prognozu açısından ABH'nin oluşma sebep ve şartlarını da irdelenmesi gerektiği ve bu açıdan şu an için prognostik bir belirteç olamayacakları düşünülmektedir. Ancak şu ana dek yapılan çalışmalarda varılan ortak kararın kontrast ajan kullanımıyla gerçekleştirilen kardiyovasküler cerrahi vakalarında ortaya çıkan ABH tablosu oluşumu takibinde idrar GST A ve P izomerlerinin bir belirteç olduğudur.

4. Sonuç:

GST'lerin birçok insan doku ve organlarında lokalize olduğu, özellikle detoksifikasyonda karaciğer ve böbrekte Faz II mekanizmalarında yer aldığı, ve tüm bunlara ek olarak sinyal iletiminde kinazlarla koordineli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle NAD/NADH oranı gibi hücre içi oksidasyonun belirlenmesinde rol oynayan ikinci molekül olması, GST'lerin hücrel GSH homeostazdaki rolünün bilinmesiyle enflamasyondan kansere çok farklı tablolarda GST'nin hücrel rolü de açıklanmıştır. Doku ve organ dağılımına bakıldığında en yüksek GST enzimlerinin GST A ve P olduğu, karaciğer, akciğer, ince barsak, over, pankreas, placenta, prostat, uterus, adrenal ve tiroid bezleri ile dalakta yoğun bulunduğu görülmüştür. Detaylı incelendiğinde ise bazı dokulardaki varlığının diğerlerine kıyasla daha az olduğu, böylece bu dokulardaki tahribatın serum veya idrar gibi vücut sıvılarında tespitiyle takip edilebileceği düşünülmektedir. Bir enzimin veya proteinin biyobelirteç olabilmesinin ilk şartının ilgili doku, organ, vücut sıvısında olduğunun gösterilebilmesi ve bu varlığının hastalık patogenezi açısından bir anlamının olması gerektiği şeklindedir. Ancak en önemli diğer

şart ise bu belirteç adayının kolay, etkin, hızlı, tekrarlanabilir, hassas ve güçlü bir analiz yöntemiyle de tespit edilebilmesidir. Elli yıldan fazladır metabolik mekanizmaları açıklama amacıyla çok çalışılan bir enzim olması sebebiyle, GST analiz yöntemleri bu özellikleri fazlasıyla yerine getirmektedir. Ancak, GST ölçümünün özel bir klinik tabloda daha net diagnostik sonuç vermesinin bu enzim ailesine üye enzimlerin çok daha özelleşmiş durumlarda oluşan, özellikle böbrek hastalıkları için, belirteç olmalarını sağladığı genel kanıdır. Çok yaygın olarak henüz kullanılmamakla beraber, dünyanın farklı araştırma hastanelerinde yoğun bakım tedavisine muhtaç, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda operasyon veya kontrast ajan destekli radyolojik tanı yollarının kullanıldığı vakalarda özellikle GST A ve P kullanımının önemi ortaya konmuştur. Bu belirteçlerin yaygın ve kolay uygulanabilir analiz kitleri üretilerek daha yaygın kullanımlarıyla klinik açıdan ABH için en azından özgün belriteç olarak yaygınlaşacakları öngörülmektedir.

Kaynaklar

- Buratti EM, Keyvin Darney, Susanna Vichi, Laura Turco, Emma Di Consiglio, Leonie S. Lautz, Camille Béchaux, Jean-Lou Christian Michel Dorne, Emanuela Testai, Human variability in glutathione-S-transferase activities, tissue distribution and major polymorphic variants: Meta-analysis and implication for chemical risk assessment, *Toxicology Letters*, Volume 337, 2021, Pages 78-90, ISSN 0378-4274, Doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.007.
- Engström J, Koozi H, Didriksson I, Larsson A, Friberg H, Frigyesi A, Spångfors M. plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin independently predicts dialysis need and mortality in critical COVID-19. *Sci Rep*. 2024;14:6695. doi: 10.1038/s41598-024-57409-z ,
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27:136–142
- Hayes, .D.; Flanagan J.U., Jowsey, I.R., Glutathione transferases, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45 (2005), pp. 51-88
- K.D. Tew, D.M. Townsend Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification *Drug Metab. Rev.*, 43 (2011), pp. 179-193
- Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review) *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13:64–78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08.;
- Khacha-Ananda S, Intayoung U, Wunnapuk K, Kohsuwan K, Srisai P, Sappamrer R. Urinary Levels of Sirtuin-1, π -Glutathione S-Transferase, and Mitochondrial DNA in Maize Farmer Occupationally Exposed to Herbicide. *Toxics*. 2022 May 17;10(5):252. doi: 10.3390/toxics10050252. PMID: 35622665; PMCID: PMC9145378.
- Lash, L.H.; Chiu, W.A.; Guyton, K.Z.; Rusyn I. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity, *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 762 (2014), pp. 22-36, 10.1016/j.mrrev.2014.04.003
- Lu Z, Ni W, Wu Y, Zhai B, Zhao Q, Zheng T, Liu Q and Ding D (2025) Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Front. Med*. 12:1560222. doi: 10.3389/fmed.2025.1560222,
- McMahon BA, Koyner JL, Murray PT. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec;16(6):550-5. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833fdd9a. PMID: 20930627; PMCID: PMC4363992.

- Seabra V.F., Perianayagam M.C., Tighiouart H., Liangos O., dos Santos O.E., Jaber B.L. Urinary α -GST and π -GST for prediction of dialysis requirement or in-hospital death in established acute kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16:709–717. doi: 10.3109/1354750X.2011.631219.
- Shu K.H., Wang C.H., Wu C.H., Huang T.M., Wu P.C., Lai C.H., Tseng L.J., Tsai P.R., Connolly R., Wu V.C. Urinary π -glutathione S-transferase Predicts Advanced Acute Kidney Injury Following Cardiovascular Surgery. *Sci. Rep.* 2016;6:26335. doi: 10.1038/srep26335
- Spencer S, Desborough R, Bhandari S. Should cystatin C eGFR become routine clinical practice? *Biomolecules*. 2023;13:1075. doi: 10.3390/biom13071075.;
- Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*. 1997;40:749–757
- Susantitaphong P, Perianayagam M.C., Tighiouart H., Kouznetsov D., Liangos O., Jaber B.L. Urinary α - and π -glutathione s-transferases for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2013;18:331–337. doi: 10.3109/1354750X.2013.781678
- Townsend, D.M.; Hanigan, M.H. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate beta-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 300, 142–148
- Treacy, K. (2018). Biochemical evaluation of kidney disease. *Translational Andrology and Urology*, 7(6), 1056–1074. DOI: 10.21037/tau.2018.09.11.
- Wu, Y.; Fan, Y.; Xue, B.; Luo, L.; Shen, J.; Zhang, S.; Jiang, Y.; Yin, Z. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2–ASK1 signals. *Oncogene* 2006, 25, 5787–5800.