

Kronik Hepatitte Glutasyon S-Transferaz-Alfa'nın Tanısal Yararlılığı

DIAGNOSTIC USEFULNESS OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE-ALPHA IN CHRONIC HEPATITIS

Dr. Filiz KURALAY,^a Dr. Galip ERSÖZ,^b Dr. Ulus AKARCA^b

^aBiyokimya AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^bGastroenteroloji BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Amaç: Glutasyon S-transferaz-alfa (GST- α)'nın kronik viral hepatitte karaciğer hasarını değerlendirmede alanin aminotransferaz (ALT)'dan daha sensitif ve yararlı bir gösterge olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya yaşları 41.5±24 olan 49'u erkek, 39'u kadın 88 kronik aktif hepatitli (KAH) hasta (n=55 KAHB, n=33 CAHC) ve yaşları 35.2±9.6 olan 19'u erkek, 11'i kadın, 30 sağlıklı katıldı. Hastaların karaciğer biyopsileriyle birlikte (aynı patolog tarafından Knodell skoru yöntemiyle değerlendirilen) aynı gün ALT ve GST- α tayinleri için de kan alındı. ALT standart analitik prosedür, serum GST- α düzeyleri ise ELISA-Hepkit (Biotrin, Dublin-Ireland) ile çalışıldı. Hastalık tanısında karaciğer biyopsisi sonuçları gold standart olarak kabul edilmiştir. Tanısal yararlılığı karakterize etmek için birçok eşik değeri için sensitivite (S) ve spesifisite (s) hesaplanmış ve receiver-operating characteristics (ROC) platoları çizilmiştir.

Bulgular: Hepatitli olguların ALT ve GST- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. GST- α ile ALT arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0,0001$; $r = 0,556$). Fokal nekroz ve portal yangı ile GST- α arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilirken, Knodell skoru ve diğer histolojik parametrelerle GST- α arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Buna karşın ALT ve Knodell skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Birçok eşik değeri için sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplanarak çizilen ROC eğrisi analizinde, eğri altında kalan alan hesaplaması yapıldığında, en yüksek diagnostik sensitivite ve spesifisitenin bulunduğu eşik değerleri ALT için 33 U/L (%80 S; %87 s) ve GST- α için 5.07 μ g/L (%81 S; %83 s) bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak GST- α , karaciğerdeki histolojik hasarı belirlemede ALT'den daha duyarlı bir test değildir. Ancak, ROC eğrisi sonuçlarına göre, GST- α 'nın en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu eşik düzeyleri kullanılarak, ALT ile birlikte değerlendirildiğinde kronik hepatitli olgulardaki karaciğer hasarının ayırt edilmesine tanısal doğruluğu artırarak katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, glutasyon S-transferaz-alfa, ALT, ROC eğrisi analizi

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:59-64

Abstract

Objective: To determine whether glutathione S-transferase-alpha (GST- α) is a more sensitive indicator of hepatocellular damage than alanin aminotransferase (ALT), a conventional marker, in chronic viral hepatitis.

Material and Methods: 88 in total (49 men, 39 women, ages 41.5 \pm 24) chronic active hepatitis (CAH) patients (n= 55 CAHB, n= 33 CAHC) were included. A reference group (n=30 healthy subjects) was used for diagnostic specificity. All biopsy specimens which were reviewed by a single pathologist and blood samples were obtained on the same day. ALT and GST- α were assayed by using the methods of standardized analytical procedure and ELISA-Hepkit (Biotrin, Dublin-Ireland), respectively. Histological examination is considered the gold standart to characterize diagnostic sensitivity (S) and specificity (s) for multiples of the cut off value calculated by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: ALT and GST- α levels of the patients with CAH were significantly higher than control group. Additionally, GST- α showed significant correlations when compared with ALT, focal necrosis and portal inflammation. However, no correlation was determined when compared with Knodell score and its parameters. In the diagnostic accuracy evaluation by ROC curve analysis, corresponding calculated areas under the curves, cut off values as the combination of values giving the greatest diagnostic sensitivity plus specificity were found 33 U/L (80% S, 87% s) for ALT and 5.07 μ g/L (81% S; 83% s) for GST- α .

Conclusion: Consequently, GST- α is not more sensitive test than ALT to indicate histological damage in liver. However, ROC results showed for GST- α that when the cut off values giving the greatest diagnostic sensitivity and specificity are used; the association of serum GST- α with ALT determination improves the diagnostic usefulness of histopathological damage in chronic viral hepatitis.

Key Words: Chronic hepatitis, glutathione S-transferase-alpha, ALT, ROC curve analysis

Geliş Tarihi/Received: 30.09.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Filiz KURALAY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, 35340, Balçova, İZMİR
filiz.kuralay@deu.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15

Glutasyon S-transferazlar (GST, EC 2.5.1.18) toksik hidrofobik moleküller ile glutasyonun konjugasyonunu katalizleyen enzim ailesidir.¹ Bu ailenin insanda bulunan başlıca izoenzimleri GST- α , GST- μ ve GST- π 'dir. GST- α , ligandin veya

GST-2 olarak da gösterilir. Karaciğerde sellüler detoksifikasyon işleminden sorumlu önemli bir solubl sitoplazmik enzim grubudur ve hem sentrilobüler hem de periportal bölgede büyük miktarlarda bulunmaktadır. Hepatosit sitozolünün yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır ve uniform olarak yayılmaktadırlar. Bu nedenle karaciğer hasarından sonra plazmada hızlı bir şekilde artmaktadır.² Karaciğer hasarının biyokimyasal göstergesi olarak genellikle alanin aminotransferaz (ALT) ve beraberinde aspartat aminotransferaz (AST) kullanılmaktadır. Ancak ALT ve AST karaciğerde uniform olarak dağılmamakta, sentrilobülerden ziyade periportal bölgede daha yoğun konsantrasyonda bulunmaktadır. ALT sitozolün %0.6'sını oluşturmaktadır.² Allograft rejeksiyonu, kronik aktif hepatit ve hepatotoksisite gibi çeşitli klinik durumlarda sentrilobüler hepatositler hasara çok hassastır.³⁻⁶ Çeşitli kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerde aktif histolojik bulgular olmasına rağmen ALT ve AST değerleri normal olabilmektedir. Bu nedenle GST- α 'nin bu ve diğer klinik durumlarda karaciğer hasarının daha iyi bir göstergesi olabileceği iddia edilmektedir. Aşkar bir sentrilobüler nekrozda bile GST- α 'nin belirgin artmasına rağmen, transaminaz aktivitelerinde herhangi bir saptanabilir anormallik oluşmamış ve GST- α 'nin karaciğerdeki yerleşimi itibariyle sentrilobüler hasarı ALT ye göre daha iyi yansıttığı bildirilmektedir.⁷ GST- α 'nin halotan hepatotoksisitesi, otoimmün kronik hepatit, doğum asfiksisi ve preeklampsi gibi klinik durumları belirlemede transaminazlardan daha iyi ve daha duyarlı bir karaciğer hasar belirleyicisi olduğuna ilişkin araştırmalar vardır.^{6,8-10} Bunlara ilaveten, hemodiyalize bağlı karaciğer hasarı, akut renal yetmezlik, parasetamol zehirlenmeleri, alkolik hepatit ve toksik hepatit gibi hücresel detoksifikasyonun katıldığı ciddi klinik durumlarda, GST- α 'nin transaminazlardan daha duyarlı bir hepatosellüler hasar göstergesi olduğu bildirilmektedir.¹¹⁻¹⁶

Kronik aktif hepatit oldukça progresif bir hastalık olup, aktivitesinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Karaciğerin histolojik incelenmesi

ise bu hastalığın aktivitesinin izlenmesinde gold standard olarak kabul edilmekte, fakat ciddi komplikasyonları olabilen agresif bir girişim olan biyopsi işlemi gerektirmektedir. Sonuç olarak, kronik aktif hepatitin teşhis, tedavi (interferon tedavisi öncesi ve sonrası) ve izlemi için karaciğer histolojik incelemesi kadar hassas biyokimyasal göstergelere ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, kronik viral hepatitte karaciğer hasarını değerlendirmede GST- α 'ın, konvansiyonel markır olan alanin ALT'dan daha sensitif ve yararlı bir gösterge olup olmadığını araştırmaktır. Bu nedenle, karaciğer hasarının histopatolojik göstergesi olan Knodell skoru parametreleriyle GST- α düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, kronik karaciğer hasarını değerlendirmedeki tanisal yararlılığı, ALT düzeylerinininkile kıyaslanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar: Bu çalışmaya ait hastalar 1999 Eylül ve 2000 Eylül arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği kayıtlarındaki kronik hepatitli hastalardan oluşmuştur. Araştırmaya başlamadan önce 1999 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan yazılı onay ve çalışmaya katılanlardan "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır. Bu çalışmaya yaşları 41.5 ± 24 olan 49'u erkek, 39'u kadın 88 kronik aktif hepatitli (KAH) hasta (n= 55 KAHB, n= 33 KAHC) ve yaşları 35.2 ± 9.6 olan 19'u erkek, 11'i kadın, 30 sağlıklı katıldı.

Biyokimyasal incelemeler: Hastaların karaciğer biyopsileriyle birlikte (aynı patolog tarafından Knodell skoru yöntemiyle değerlendirilen) aynı gün ALT ve GST- α tayinleri için de kan alındı. Serum ALT düzeyleri standart analitik prosedürler ile Sigma hazır kitleri kullanılarak aynı gün Opera-Technicon analizöründe çalışıldı. Serum örnekleri -60°C 'de GST- α analizi yapılmaya dek dondurularak bekletildi. Serum GST- α düzeyleri ELISA-Hepkit (Biotrin International, Dublin-Ireland) yöntemiyle saptandı. Son absorbans 630 nm referans alınarak 450 nm'de okunarak değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme: Tüm karaciğer biyopsi örnekleri aynı patolog tarafından Knodell skoru yöntemiyle değerlendirildi. Knodell skorunu oluşturan ve karaciğer patolojisini kantitatif olarak değerlendiren 4 parametre şunlardır: Portal fibrozis (PF) (0-4), portal yangı (PY) (0-4), piecemeal nekroz veya köprüleşme nekrozu (PN/KN) (0-10), ve intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz (İLD/FN). Tüm bu parametrelerin skorları toplanarak hepatik aktivite indeksi (HAI) elde edildi.¹⁷

Tanısal yararlılık testleri: Hastalık tanısında karaciğer biyopsisi sonuçları gold standart olarak kabul edilmiştir. Tanısal yararlılığı karakterize etmek için birçok eşik değeri için sensitivite(S) ve spesifisite(s) hesaplanmış ve “receiver-operating characteristics (ROC)” platoları çizilmiştir.¹⁸

İstatistik: ROC eğrisinin çizdirilmesi ve diğer istatistiksel karşılaştırmalar (student t testi ve Spearman korelasyon koeffisiyenti analizi) SPSS 10.0 programı ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bu programda tanısal yararlılık parametreleri olarak S, s ve ROC grafiğinin elde edilebilmesi için ALT ve GST- α parametreleri için pozitif ve negatif olgulardaki en küçük değerden 1 küçük ve en büyük değerden 1 fazlasının da katıldığı aralıkta birçok eşik değeri alınmıştır.

Bulgular

Hepatitli olguların ALT ve GST- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Hepatitli grubun 59 (%67)'unda ALT; 58 (%66)'inde GST- α referans değerinin üzerinde (7.5 mg/L) idi. GST- α 'ı normal 29 olgunun 23 (%79)'ünde Knodell skoru ≥ 3 olan kronik hepatit mevcuttu. ALT'si normal Knodell skoru 6 ve 14

olan 2 olguda GST- α yüksek bulundu (22.8 ve 53.4 mg/L). GST- α ile ALT arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0,0001$; $r = 0,556$). Fokal nekroz ve portal yangı ile GST- α arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilirken, Knodell skoru ve diğer histolojik parametrelerle GST- α arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Buna karşın ALT ve Knodell skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. GST- α ve ALT'nin karaciğerdeki histolojik hasarı saptamadaki değeri tanısal yararlılık testleri kullanılarak ifade edildi. Her bir biyokimyasal parametre sonucuna göre hastalar doğru veya hatalı olarak gerçek pozitif (GP), yalancı pozitif (YP), gerçek negatif (GN), yalancı negatif (YN) olarak tanımlandı. Pozitif terimi histolojik olarak kronik hepatit, negatif terimi histolojik olarak kronik hepatite uymayan olgular için kullanıldı. Sensitivite (GP/GP+YN), ve spesifite (GN/GN + YP) her bir biyokimyasal parametre için birçok eşik değeri için hesaplanarak ROC eğrisi çizildi.

ROC eğrisi analizinde, eğri altında kalan alan hesaplaması yapıldığında, ALT'nin 0.905; GST- α 'nın ki 0.832 olarak hesaplandı. En yüksek diagnostik S ve s'nin bulunduğu eşik değerleri ALT için 33 U/L (%80 S; %87 s) ve GST- α için 5.07 mg/L (%81 S; %83 s) bulundu. Biyokimyasal parametre sonuçları ortalama, standart sapma, median, en alt ve en üst değer olarak Tablo 1'de tanımlandı. Tablo 2'de histolojik parametrelere ait sonuçlar verilmiştir. Şekil 1'de hastaların serum ALT ve GST- α düzeyleri, Şekil 2'de GST- α ve ALT arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir (Spearman'a göre $p < 0.000$, $r = 0.556$). Şekil 3'de ALT ve GST- α parametrelerinin belirli eşik değerleri için karaciğer hasarını ayırt etmede gösterdikleri yeterlilik o eşik değerlerine ait sensitivite ve

Tablo 1. Kronik aktif hepatitli 88 hastaya ve 30 sağlıklıya ait biyokimyasal veriler.

Parametre	Kronik Aktif Hepatit (n= 88)				Referans Değerler(n= 30)			
	Ortalama	SD	Median	Aralık	Ortalama	SD	Median	Aralık
ALT(U/L)	63.750	38.123	52.0	13-215	25.133	6.856	26.5	10-36
GST- α (μ g/L)	14.242	12.363	10.9	0.25-62.5	4.255	0.882	4.0	0.3-6.6

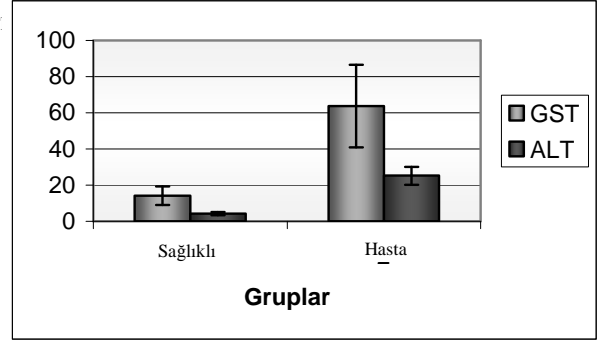
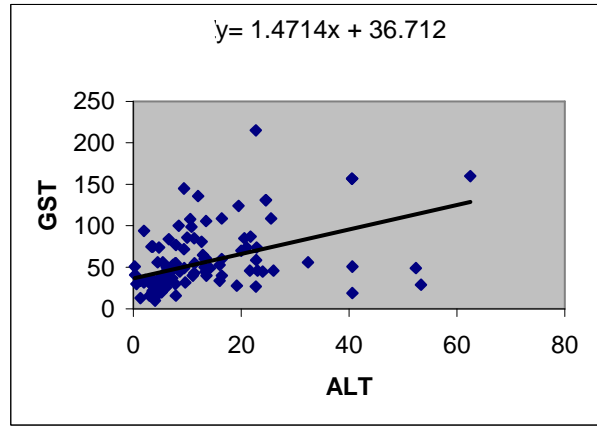
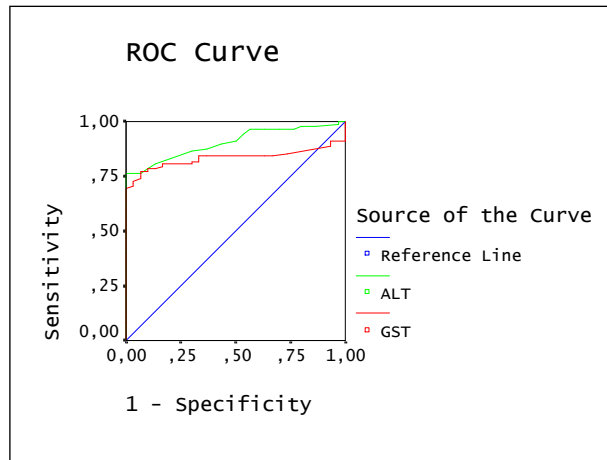
Tablo 2. Kronik aktif hepatitli 88 hastaya histolojik veriler.

Parametre	Ortalama	SD
Knodel Skoru	6.58	3.96
Portal fibrozis	1.68	1.32
Portal inflamasyon	2.00	1.00
Piecemeal nekrozu	1.70	0.80
Fokal nekroz	1.2	0.70

spesifisite oranları kullanılarak ROC grafiğinde gösterilmiştir.

Tartışma

Birçok patolojik durumun tanısında, artmış plazma membran permeabilitesinin sonucu olarak salınan sitoplazmik enzim aktivitesinin saptanımı, organ hasarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle karaciğer hasarını saptamada bu yaklaşım oldukça gelişmiş bir prosedürdür.^{2,7} Çünkü karaciğer biyopsisi sonuçları her ne kadar altın standart olsa da, oldukça invaziv bir girişimdir ve ciddi komplikasyonlar taşır. Kronik hepatitlilerin hem teşhis, hem de interferon tedavisi öncesi ve sonrası takipleri için de duyarlı bir biyokimyasal belirtece ihtiyaç vardır. Bu amaca yönelik araştırmalarda, GST- α 'nın KAH'lerdeki hepatosellüler hasarı göstermede ALT'den daha duyarlı olduğu, hatta HCV taşıyıcılarında interferon tedavisi boyunca ve sonrası viral klirensi monitorize etmek açısından yararlı bir gösterge olduğu bildirilmiştir.^{1,4,5,19-21} Thornburn ve ark. ise HCV'li hastalarda interferon tedavisinin GST- α ve ALT ile monitorizasyonunu içeren bir çalışmada tedavinin GST- α düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü ve tedaviye yanıtı göstermede ALT'den daha yararlı bir gösterge olduğu ileri sürmüştü, fakat HCV enfeksiyonunda karaciğer inflamasyonu derecesini belirlemede yararlı bulmamışlardır.²¹ Nelson ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ALT ve GST- α 'nın HCV'li hastaların viral taşıyıcılık durumlarını ve interferon tedavisine yanıtı göstermediği, serum transaminazlarıyla benzer tanısal yararlılık gösterdiği ve interferon- α tedavisi alan hastaları monitorize etmede rol alabileceği gösterilmiştir.²⁰ Transa-

**Şekil 1.** Sağlıklı kişilerde ve kronik aktif hepatitli hastalarda serum GST- α ve ALT düzeyleri.**Şekil 2.** GST- α ve ALT parametreleri arasındaki pozitif korelasyon.**Şekil 3.** ALT ve GST- α 'ya ait ROC eğrileri.

minazlar ile GST- α 'nin tedavi edilmiş hepatitli çocuklarda hepatosellüler hasara bağlı sitolizi göstermedeki yararlılıkları karşılaştırılmış; GST- α 'nin duyarlılığı %32 bulunurken, her iki transaminazın da duyarlılığı %54.4 bulunmuştur. ALT + GST- α ve AST + GST- α kombinasyonlarına ait duyarlılıklar ise sırasıyla % 58.3 ve %57.3 idi. Bu çalışmada ALT + AST kombinasyonunun %60.2 ile en iyi duyarlılığı verdiği belirtilmiştir.²² İnterferon tedavisi alan HCV enfeksiyonlu hemodiyaliz hastalarında GST- α 'nin tedaviye yanıtı, transaminazlardan daha duyarlı ve daha güvenli bir marker olarak gösterdiği bildirilmiştir.¹⁹

Fakat GST- α için önemli bir özellik açıklanmıştır. Yapılan bir çalışmada plazma GST- α 'nin özellikle düşük düzeyler için gün içinde biyolojik olarak varyasyon gösterdiği, bu nedenle tekrar edilen ölçümlerin yararlı olacağı bildirilmiştir.²³ Hepatitli hastalarda son yapılan çalışmalardan olan Giannini ve ark'nın çalışmasında normale yakın ALT değerlerine sahip HCV'li hastalardaki GST- α değerleri araştırılmış, GST- α düzeylerindeki değişimin ciddi karaciğer hasarına işaret ettiğini, bu nedenle normale yakın ALT'si olan hastalarda kullanımının karaciğer hasarını monitorize etmede yararlı olabileceğini belirtmiştir.²⁴ ALT ve GST- α 'nin hastalarda hemen aynı oranda (%58-59) yüksek bulunması ve pozitif korelasyon göstermeleri bizi tanısal yararlılık testleri yapmaya yöneltti. Ayrıca GST- α 'si normal hastaların %79'u histolojik olarak hasar görmüştü. Buna karşılık ALT'si normal 2 hastanın GST- α 'si çok yüksekti (22.8 ve 53.4 mg/L). ROC grafiğinde ALT'ye ait platonun altında kalan alan GST- α 'ninkine göre daha fazla ve ALT'nin platosu sol üst köşeye daha yakın olduğu için ALT'nin karaciğer hasarını saptamadaki tanısal yeterliliğini daha fazla olarak saptadık. Ayrıca literatürde belirtilen hepatotoksiteler ve toksik hepatitlerdeki glutatyonun faz 2 konjugasyonu ile gerçekleşen GST'lara ait detoksikasyon yolu, çalışmamızda kronik aktif hepatit hastaları için daha az kullanılan bir yol olarak bulunmuştur. GST- α 'nin kronik viral hepatitte tanısal yararlılığının literatürde belirtilen ilaç zehirlenmeleri, alkolik ve toksik hepatit gibi

linik durumlara göre daha düşük olması, kronik hepatitte detoksikasyon yolları kullanımının daha az olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak GST- α , karaciğerdeki histolojik hasarı belirlemede ALT'den daha duyarlı bir test değildir. Ancak, ROC eğrisi sonuçlarına göre, GST- α 'nin en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu (yukarıda belirtilen) eşik düzeyleri kullanılarak, ALT ile birlikte değerlendirildiğinde kronik hepatitli olgulardaki karaciğer hasarının ayrt edilmesine tanısal doğruluğu arttırarak katkıda bulunabilir.

Teşekkür

İstatistiksel analizde yardımların-dan dolayı Halk Sağlığı ve Biyoistatistik uzmanı Prof.Dr. Reyhan Uçku'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Backett GJ, Hayes JD. Plasma glutathiones S-transferase measurements and liver disease in man. J Clin Biochem Nutr 1987;2:1-24.
2. Hiley C, Pryer A, Bell J, Hume R, Strange C. The human glutathiones S-transferases. Immunohistochemical studies of the developmental expression of alpha- and pi-class isoenzymes. Biochem J 1988;254:255-9.
3. Trulll AK, Facey SP, Ress GW, Wight DG, Noble-Jamieson G, Jouughin C. Serum- glutathione S-transferase-a sensitive marker of hepatocellular damage associated with acute liver allograft rejection. Transplantation 1994;58:1345-51.
4. Loguercio C, Tuccillo C, Caporaso N, et al. Determination fo plasma alpha-glutathione-S-transferases in patients with HCV- related chronic infection: Its significance and possible clinical relevance. Liver 1998;18:166-72.
5. Vaubourdoulle M, Chazovilleres O, Briavol I, et al. Plasma alpha-glutathione S-transferase assessed as a marker of liver damage in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem 1995;41:1716-19.
6. Hussey AJ, Howie J, Alllan LG, Drummaond G, Hayes JD, Beckett GJ. Impaired hepatocellular integrity during general anaesthesia, as assessed by measurement of plasma glutathione S-transferase, clin Chim Acta 1986;161:19-28.
7. Boyer TD. The glutathione S-transferases: An update Hepatology 1989;9:486-96.
8. Hayes PC, Hussey AJ, Keating J, Bouchier IAD, Williams R, Beckett GJ, et al. Glutathione S-transferase levels in autoimmune chronic active hepatitis: A more sensitive index of hepatocellular damage than aspartate transaminase. Clin Chim Acta 1988;172:211-6.
9. Beckett GJ, Hussey AJ, Laing I, Forbes Howie A, Hayes JD, Strange C, et al. Measurements of glutathione S- tansferase B in plasma after birth asphyxia: An early indication of hepatocellular damage. Clin Chem 1989;35:995-9.

10. Steegers EAP, Mulder TJP, Bisseling JGA, Delemarre FMC, Peters WHM. Glutathione S-transferase alpha as marker for hepatocellular damage in pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Lancet* 1995;345:1571-2.
11. Boran M, Cetin S. Plasma α -glutathione S-transferase as a marker of liver damage in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1323-4.
12. Bailly F, Si N, Si A, Trepo C. Treatment of HCV liver disease by recombinant interferon α -. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:56-7.
13. Westhyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:543-51.
14. Loguercio C, de Girolama V, Cuomo A, et al. Determination of Plasma α -glutathione-S-transferases in chronic alcohol abusers: Relationship with alcohol intake and liver involvement. *Alcohol and Alcoholism* 1998;33:366-72.
15. Beckett GJ, Chapman BJ, Dyson EH, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: Evidence for early hepatocellular damage. *Gut* 1985;26:26-31.
16. Beckett GJ, Foster GR, Hussey AJ, Oliveira DBG, Donovan JW, Prescott LF, et al. Plasma glutathione S-transferase and F protein are more sensitive than alanine aminotransferase as markers of paracetamol (acetaminophen) induced liver damage. *Clin Chem* 1989;35:2186-9.
17. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
19. Boran M, Cetin S. The role of α -glutathione S-transferase in monitoring of hemodialysis patients with hepatitis C virus infection undergoing high dose interferon α -2b therapy. *Nephron* 1999;82:22-6.
20. Nelson DR, Lim HL, Oliver D, Qian KP, Davis GL, Lau JYN. α -Glutathione S-transferase as a marker of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1995;104:193-8.
21. Thorburn D, Bird GL, Spence E, MacSween RN, Mills PR. α - Glutathione S-transferase levels in chronic hepatitis C infection and the effect of alpha-interferon therapy. *Clin Chim Acta* 1996;253:171-80.
22. Namour F, Morali A, Iardo C, Abballe X, Maury F, Gueant JL. Comparison between serum α -glutathione S-transferase and aminotransferases in detecting cytolysis in hepatitis C-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:534-7.
23. Ray DC, Alridge LM, Spens HJ, Drummond GB, Howie AF, Beckett GJ. Biological variation and the effect of fasting and halothane anesthesia on plasma glutathione S-transferase concentrations. *Clin Chem* 1995;41:668-71.
24. Giannini E, Risso D, Ceppa P, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, et al. Utility of α -glutathione S-transferase assessment in chronic hepatitis C patients with near normal alanine aminotransferase levels. *Clin Biochem* 2000;33:297-301.
25. Mazur W, Gonciarz M, Kaudy M, et al. Blood serum alpha GST activity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis. *Med Sci Monit* 2003;9:44-8.