

Derleme-Review

<http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.806>

Gama-glutamil transferazın oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Association of gamma-glutamyltransferase with oxidative stress and cardiovascular diseases

Azize Şener*, Özge Çevik

Biyokimya Anabilim Dalı (Prof. Dr. A. Şener, Yrd. Doç. Dr. Ö. Çevik), Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, TR-34668 İstanbul

Özet

Gama-glutamil transferaz'ın (GGT) öncelikli rolü, hücre içi indirgenmiş glutatyon (GSH) sentezi için gerekli olan öncül amino asitleri, özellikle de sisteini sağlamak için hücre dışı GSH'ın yıkımıdır. Böylece enzim, antioksidan etki gösterir. Ancak, GGT tarafından ekstrasellüler GSH'ın katabolizması, ortamda geçiş metalleri varlığında reaktif oksijen türlerinin oluşumuna da neden olabilmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalar serum GGT aktivitesi artışının (normal referans değerleri içinde) temelinde ateroskleroz olan kardiyovasküler hastalıklar için bir öngörücü olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede GGT ile oksidatif stres arasındaki ilişkiye ve GGT'nin kardiyovasküler hastalıkların klinik değerlendirilmesinde ve patogenezinde önemi ile ilgili son bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar sözcükler: Gama-glutamil transferaz; glutatyon, oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar

Abstract

The primary role of the gamma-glutamyltransferase (GGT) is to break down the extracellular glutathione (GSH) in order to provide precursor amino acids especially cysteine, required for the intracellular GSH synthesis. Thus, the enzyme shows an antioxidant effect. However, it may cause reactive oxygen species generation in the presence of transition metals during the metabolism of GGT-catalysed extracellular GSH. Recent epidemiological researches have shown that elevated serum GGT activity, within its reference level range, is a marker of cardiovascular diseases, which brought on by atherosclerosis. In this review, recent knowledge on the association between GGT and oxidative stress as well as the importance of GGT activity in the pathogenesis and clinical evaluation of Cardiovascular Diseases has been discussed.

Keywords: Gamma-Glutamyltransferase, glutathione, oxidative stress, cardiovascular diseases

Geliş tarihi/Received: 06 Nisan 2011; **Kabul tarihi/Accepted:** 04 Ocak 2012

*İletişim adresi:

Dr. Azize Şener, Biyokimya Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, TR-34668 İstanbul. E-posta: azizesener@hotmail.com

Giriş

Gama-glutamil transferaz (GGT, EC 2.3.2.2) hücre membranlarının dış yüzeyinde yer alan ve hücre dışı aktivite gösteren bir enzimdir [1]. Enzim bakterilerden memelilere kadar geniş dağılım gösterir [2, 3]. GGT böbrek proksimal tübüleri, karaciğer, ince bağırsak, meme salgı bezi gibi dokularda ve lenfositler, kemik iliği hücreleri, lökositler, trombositler gibi bir çok hücre tipinde bulunur [4-8]. GGT yapısında hem hidrofilik hem de hidrofobik özellik gösteren kısımlar içerir. Enzim membrana hidrofobik özellik

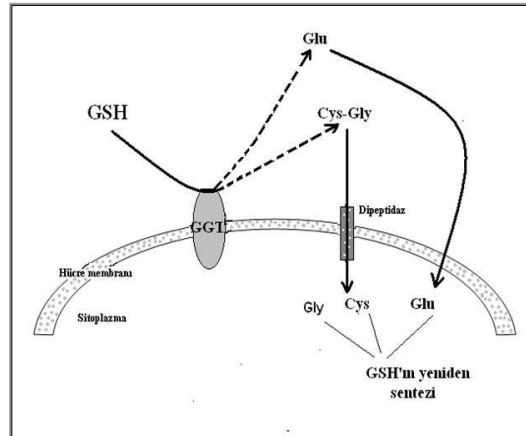
gösteren ağır alt biriminin N-terminalinden bir transmembran kısımla bağlıdır. Ancak katalitik aktivite hidrofilik olan ekstraselüler kısımda yer alır [9-12].

Fizyolojik Rolü

GGT, γ -glutamil amid bağlarının hidrolizini katalize eder. Glutasyon ve glutasyon analogları enzimin fizyolojik substratlarıdır. Hidroliz sonrası ayrılan γ -glutamil kısmı bir alıcıya (amino asit, peptid) veya suya aktarılır [4].

GGT'nin fizyolojik substratı olan indirgenmiş glutasyon (γ -glutamil-sisteinilglisin, GSH) hücre, doku ve organ sistemlerinin bütünlüğünün yapısal ve fonksiyonel olarak korunmasında antioksidan bir molekül olarak büyük öneme sahiptir [13]. Doğrudan radikal süpürücü etkisi yanında reaktif oksijen bileşiklerinin (ROB) enzimatik detoksifikasyonunda görevli glutasyon peroksidaz, katalaz ve glutasyon S-transferaz gibi enzimlerin koenzimi olarak rol oynar. Her iki reaksiyon sonucu da okside (GSSG) formuna dönüşür [14, 15]. Hücre içinde %99'dan fazlası indirgenmiş formda bulunur [15].

GSH'nin hücre membranından hücre içine geçişi zayıftır. Bu nedenle hücre dışında yıkılıp hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereklidir [16]. GGT, GSH'nin ekstraselüler yıkımındaki ilk basamağı katalizleyen enzimdir. Enzim bu aktivitesi ile GSH'nin γ -glutamil bağının yıkımını ve amino asitlere transferini gerçekleştirir. γ -glutamil grubu taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine alınır [17]. Geriye kalan dipeptid sisteinilglisin (Cys-Gly) membranda bulunan dipeptidazlar tarafından sistein (Cys) ve glisin (Gly) amino asitlerine ayrılır ve amino asitler hücre içine alınarak burada yeniden GSH sentezinde kullanılırlar [17-19]. Böylece γ -glutamil siklusu olarak adlandırılan bu siklus ile (Şekil 1) GSH'nin hücre içerisinde de novo sentezi sağlanır [18, 20, 21].



Şekil 1. Gama-glutamil siklusu (GSH: İndirgenmiş glutasyon, GGT: Gama-glutamiltransferaz, Glu: Glutamik asit, Cys-Gly: Sisteinilglisin, Cys: Sistein, Gly: Glisin).

Serum GGT aktivitesinin klinikte kullanımı

GGT en yüksek seviyede böbrekte bulunur. Ancak, serumdaki enzim esas olarak hepatobiliyer sistemden (intra ve ekstra hepatik safra yollarından) kaynaklanır. Klinik laboratuvarlarda serum GGT aktivitesi karaciğer disfonksiyonu ve alkol tüketiminin bir göstergesi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır [11]. Serum GGT aktivitesi yaşa, ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle birlikte referans aralığı 37°C'de 5-40 U/L kadardır [22]. Serum GGT aktivitesi normal değerler içinde hiperlipidemi, hipertiroidizm, diabetes mellitus, böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar, romatoid artrit, transplantasyon sonrası organ reddi ve bazı ilaçların (antihiperlipidemik, antikonvülsanlar, analjezikler, barbitüratlar gibi) kullanımına bağlı olarak artış göstermektedir. İnsanlarda GGT'nin çeşitli izoenzimleri gösterilmiştir. Yalnız izoenzimlerinin klinikte pratik değeri yoktur [4].

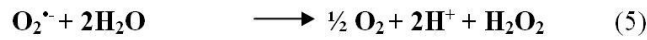
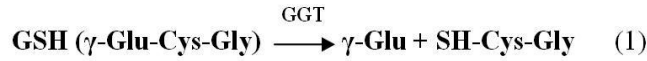
GGT ve oksidatif stres

Canlılarda normal fizyolojik olaylar sırasında sürekli olarak serbest radikaller oluşmaktadır [23]. Oksidasyon/redüksiyon olayları normal hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Aerobik canlılarda enzimatik ve nonenzimatik kaynaklardan üretilen ROB'lar fizyolojik konsantrasyonlarda sinyal iletimi, hücre proliferasyonu gibi farklı hücresel fonksiyonlarda rol oynarken, yüksek konsantrasyonlarda hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olabilmektedir [24-27].

Hücreleri oksidatif strese karşı koruyan önemli bir antioksidan molekül olan GSH'ın hücre içinde sentezi için gerekli olan sistein esansiyel bir amino asit değildir. GSH'ın yıkımı sonucu açığa çıkan sistein hücre içine aktarılır veya hücre içinde metiyoninden transsülfürasyon yoluyla sentezlenebilir [28]. Ancak bazı hücrelerde GSH sentezi için mutlaka GGT aktivitesinin gerekli olduğu gösterilmiştir [29]. Hücre içi GSH düzeyinin azalması ve okside glutatyon (GSSG) düzeyinin artması, oksidatif stresin duyarlı bir indikatörüdür [30].

GSH'ın GGT aracılı katabolizması sırasında redoks reaksiyonları sonucu pro-oksidan ürünler oluşabileceği ilk kez Stark [31] tarafından gösterilmiştir. Daha sonra çeşitli hücrelerde yapılan çalışmalarla da geçiş metalleri (Cu^{+2} , Fe^{+3}) varlığında, GGT aktivitesinin oksidatif değişiklikleri tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bu durumdan GSH'ın katabolizması sırasında oluşan ana metabolit olan sisteinil-glisin sorumlu tutulmaktadır [32-34].

Sistein oksidasyona duyarlı amino asitlerdendir. Sisteinil-glisin tiyol grubunun pKa değeri GSH'ın pKa değerinden daha düşüktür (sırasıyla 6,4 ve 8,56). Sisteinil-glisinin pH:7,4'te %90 kadarı tiyolat anyonu halindeyken GSH'ın %7'si iyonize olur. Sisteinil-glisin GSH'dan daha hızlı dissosiyasyon olarak tiyolat anyonuna dönüşür (Reaksiyon 1, 2). Tiyolat anyonu geçiş metalleri (Fe^{+3} gibi) varlığında tiyil radikali ($-\text{S}^\bullet$) (Reaksiyon 3) oluşumuna [27, 35-37] ve Fenton reaksiyonu yoluyla H_2O_2 oluşumuna neden olabilmektedir (Reaksiyon 4, 5) [38].



H_2O_2 aslında bir radikal değildir. Kısa ömürlü ve bulunduğu yerde etki gösteren süperoksit radikalinin aksine hücre membranından diffüze olarak sitozole geçebilen bir oksidandır. Süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini ($\text{OH}^\bullet$) de oluşturabilir [39].

Hepatositlerde yapılan bir çalışmada, eksojen demir varlığında GSH'ın GGT tarafından katabolizması sırasında hepatosit mikrozomlarında lipid peroksidasyon düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [40]. Stark ve ark. [41] karaciğer kanserine bağlı olarak oluşan lezyonlarda GGT/GSH kaynaklı radikallerin oksidatif hasarı artırdığını göstermişlerdir. Melanoma hücrelerinde de nontoksik düzeylerde üretilen GGT aracılı H_2O_2 'in hücre proliferasyonunu uyardığı, yüksek konsantrasyonlarda ise apoptoz ve hücre nekrozuna neden olduğunu bildirmişlerdir [42].

GGT malign veya premalign lezyonlarda yüksek düzeyde eksprese edilebilir [43]. Hücre içi GSH'ın sentezindeki rolü nedeniyle yüksek düzeyde GGT sentezleyen hücrelerin oksidan olaylara daha dayanıklı olması beklenir [44]. De Bello ve ark. [26] U937 lenfoma

hücrelerinde yaptıkları çalışmalarda, GSH'nın GGT tarafından hidrolizi sırasında oluşan düşük düzeydeki H_2O_2 oluşumunun GGT inhibitörleri ile engellendiği zaman hücre büyümesinin durduğu, hücre ölümünün ve DNA fragmentasyonunun arttığını göstermişlerdir. Yine bu hücrelerde yapılan bir başka çalışma da ise GGT aktivitesinin protein tiyollerin oksidasyonuna neden olarak hücre yüzeyindeki proteinlerin tiyol gruplarının düzeyini azalttığı bir başka çalışmada da gözlenmiştir [45].

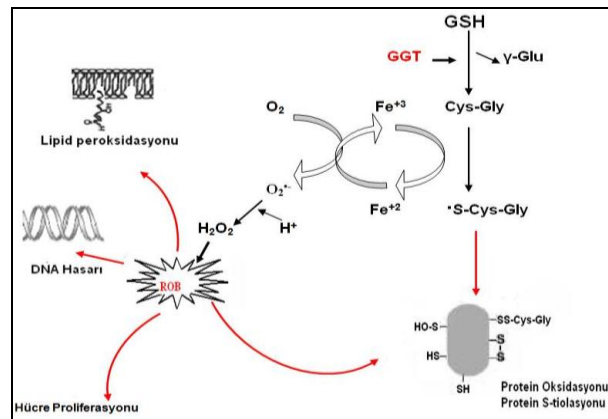
Bazı araştırmacılara göre ölçüm yapılan tamponlarda ve çözeltilerde bulunan demir kontaminasyonu redoks reaksiyonunun gerçekleşmesi için yeterli olmaktadır [26]. Ancak, trombositlerde yaptığımız bir çalışmada trombosit GGT aktivitesinin dışardan herhangi bir geçiş metali ilave edilmeden trombositlerde lipid peroksidasyonu artışına neden olmadığı tarafımızdan gösterilmiştir [46].

Fizyolojik şartlarda genellikle geçiş metalleri olan Cu^{+2} ve Fe^{+3} serbest halde değildir. Hücre içindeki demir havuzunun küçük bir kısmı ($3\mu mol/L$ den az) fosfat esterleriyle (ATP, ADP, GTP gibi) ve sitrat gibi organik asitlerle zayıf kompleksler halindedir. Bu demir kolaylıkla mobilize olduğundan ROB üretimini katalize edebilir. Ancak geçiş metallerinin büyük kısmı genellikle iyi muhafaza edilmiştir. İnsan plazmasında bu muhafaza bakır ve demirin proteinlere (seruloplazmin ve transferrin) bağlı olmasıyla sağlanır [47]. Normalde transferrin ve seruloplazmin, demiri ve bakırı bağladığı için antioksidan etki gösterirler [48]. Campenhout ve ark. [49] yaptıkları bir çalışmada aktive olmuş monositlerden açığa çıkan oksijen radikallerinin bakır ve demir varlığında, in vitro şartlarda LDL'nin oksidasyonuna neden olabileceğini göstermişlerdir. Ortama demir yüklü olmayan transferrin ilavesi demire bağlı oksidasyonu bloke etmektedir. Ancak belli şartlarda proteinlere bağlı geçiş metallerinde oksidatif modifikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir [50-52].

Transferrinden demir salınımı çeşitli faktörlerin ortamda bulunmasına (askorbat, tiyoller, indirgenmiş flavinler, $O_2^{\bullet-}$, inflamasyonda olduğu gibi ılımlı asidik pH, aktive fagositik hücrelerin çevresinde olmak ve glikozilasyon gibi) bağlı olarak artar [47, 49, 51-53]. GGT aktivitesi sırasında açığa çıkan sistenil-glisinin, transferrin ve seruloplazmin varlığında da H_2O_2 oluşumuna neden olarak oksidatif değişiklikleri tetikleyebildiği gösterilmiştir [38, 52]. Aberkane ve ark. [32] göre bu durumdan dolayı eritrositler, serum GGT aktivitesinden kaynaklanan pro-oksidan olaylarda önemli bir hedef durumundadır.

GGT'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

GGT aracılı oluşan oksidatif stresin lipidler [54] ve protein tiyollerinin oksidasyonu [45], proteinlerin fosforilasyonu [42] ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu [55, 56] gibi birçok biyolojik etkilere neden olabileceğine yönelik çalışmalar (Şekil 2) serum GGT seviyesi, oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye önem kazandırmıştır.



Şekil 2. GGT ilişkili redoks reaksiyonları ve etkileri (GSH: İndirgenmiş glutatyon, GGT: Gama-glutamilttransferaz, Glu: Glutamik asit, Cys-Gly: Sisteinilglisin, $\bullet S-Cys-Gly$: Sisteinilglisin radikali, $O_2^{\bullet-}$: Süperoksit radikali).

Önceleri sadece alkol tüketiminin ve karaciğer hastalıklarının göstergesi [11] olarak sunulan yüksek serum GGT düzeyleri Conigrave ve ark. [57] serum GGT aktivitesi ve ölüm riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışması ile farklı bir önem kazanmıştır. Daha sonraki bir çalışmada GGT seviyeleri ile tüm nedenli ve kardiyovasküler ölümler arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin alkol tüketiminden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada serum GGT seviyelerinin iskemik kalp hastalığı öyküsü, şeker hastalığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), kan lipidleri ve kan glukozu ile pozitif korelasyon gösterdiği de tespit edilmiştir. Bu değişkenlerle ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra da ≥ 24 U/L üstündeki serum GGT düzeylerinin tüm nedenli ve iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler ile ilişkili olduğu görülmüştür [58]. Brenner ve ark. [59] da serum GGT aktivitesi ile miyokard infarktüsü ve inme riski arasında ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Hafif akut miyokard infarktüsü geçirmiş 714 hastanın uzun dönem prognostik değerlendirilmesinde yaş, kalp infarktı, sigara ve glukozla ilişkili ölümler için GGT düzeyi bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [60]. Yine iskemik sendromlu ve koroner arter hastalığı olan 469 hastanın 6 yıllık takibiyle yapılan bir başka çalışmada da serum GGT'sinin kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü için öngörücü değeri olduğunu ortaya konmuştur. Risk artışı için normal sınırlar içinde iki farklı eşik değeri (25 ve 40 U/L) belirlenmiştir [61]. GGT aktivitesi 32 U/L'nin üzerinde olan hafif ve orta alkol tüketen erkeklerde total ve iskemik inme risk oranının hiç alkol kullanmayanlardan daha yüksek olduğu da gösterilmiştir [62].

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve GGT düzeyleri arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak muhtemel mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır: Risk faktörlerine bağlı olarak artan oksidatif stres GSH ihtiyacını artırmaktadır. Azalan hücre içi GSH düzeylerinin GGT aktivitesinin indükleyebileceği belirtilmektedir. Düzeyi artan GGT membranından dolaşıma salınabilir ve böylece hücre stresi yaratan durumlar, serum GGT seviyesinde küçük artışlara neden olabilir [11]. İnmeli hastalarda GGT aktivitesi artışı ile birlikte protein oksidasyonu düzeylerinin arttığı ve total tiyol gruplarının azaldığı gösterilmiştir [63].

Serum GGT aktivitesi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki özellikle temelinde ateroskleroz olan hastalıklarda daha belirgindir. Ateroskleroz koroner arter hastalığının altında yatan en önemli sebeplerdendir. Koroner arter hastalığı ile GGT arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [64]. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada enzimin koroner arter hastalığı olasılığı belirteci olarak değeri taşıdığı, metabolik sendrom ve unsurlarıyla da çok yakın ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Serum GGT aktivitesinin iki katına çıkması ile koroner arter hastalığı olasılığının %58 arttığı gözlenmiştir [65]. Koroner arter hastalığında GGT'nin öngörücü değeri koroner arter hastalığının yaygınlığı ile de orantılıdır ve plak komplikasyonlarına eğilimi olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir [61]. Serum GGT aktivitesi ile karotis intima-media kalınlığı [66] ve GGT aktivitesi ile erken postmiyokardiyal infarktüs periyodunda sol ventrikül fonksiyonu arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir [67].

Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile serum GGT düzeyleri arasında da oldukça anlamlı pozitif ilişki vardır [68, 69]. Serum GGT'sinin uzun bir süredir sirkülasyondaki lipoproteinlerle (LDL, VLDL, HDL) ve albüminle kompleks oluşturduğu bilinmektedir [70]. Yüksek basınçlı jel filtrasyon kromatografisi ile plazmada 4 GGT fraksiyonu belirlenmiştir. Bunlardan serbest GGT (f-GGT) dışındaki diğer 3 GGT fraksiyonunun (büyük (b-GGT), orta (m-GGT), küçük (s-GGT)) molekül ağırlığı logaritmik artışla, sırasıyla VLDL, LDL ve HDL aralığında bulunmuştur [71]. Koroner arter hastalığının gelişiminde LDL'nin oksidasyonu önemli rol oynar. İn vitro yapılan bir çalışmayla saf GGT'nin demir varlığında LDL'nin oksidasyonuna neden olduğu belirlenmiştir [72]. Aterom plağının gelişiminde intima tabakasında lipid, özellikle de düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) birikimi olmaktadır. Serebral, karotis ve koroner arter plaklarında okside LDL (o-LDL) ve CD68+ köpük hücreleri ile birlikte GGT

aktivitesinin varlığı da gözlenmiştir [73]. Ancak aterosklerotik lezyonlardaki GGT aktivitesinin kaynağı net değildir. Serum GGT aktivitesi ve β -lipoproteine bağlı aktivite arasında lineer bir korelasyon vardır [74]. Aterosklerotik plak içinde [75] ve aort kapak darlığı olan hastalarda kapakçıktaki lipid birikimi içinde b-GGT'nin varlığı gösterilmiştir [76]. Lipoproteinlere adsorbe olarak plak bölgesine ulaşan GGT'nin LDL'nin oksidasyonunu katalizleyebildiği gibi bu bölgede salınarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesini sağlayacak oksidatif olaylara neden olabileceği belirtilmektedir [77]. Oksidatif olaylar için gerekli olan demir de ferritin içinde plakta mevcuttur [78]. Ancak, Franzini ve ark. [79] anyon değiştirici, gel kromatografi ve Western Blot analizlerini kullanarak insan karotis plaklarında yaptıkları çalışmalarında iki farklı GGT aktivitesinin varlığını göstermişlerdir. Bunlardan biri plazma LDL/GGT kompleksine uymaktadır. Aynı araştırmacı grubu Real Time PCR analizi ile plak ekstraktlarında GGT-I geninden transkripte edilmiş GGT mRNA varlığını da belirlemişlerdir. Bu verilere dayanarak plak GGT'sinin en azından bir kısmının proteinin lokal sentezinden (makrofaj hücreleri) kaynaklanabileceğini göstermişlerdir. Makrofaj hücreleri de GGT aktivitesi içerir [8]. Plak içinde meydana gelen redoks reaksiyonlarının aterosklerotik plağın instabilizasyonu ve yırtılmasına neden olabilecek olayları tetikleyebileceği bildirilmektedir [80]. GGT ile ilgili redoks reaksiyonlarının belirteci olan GSH metaboliti sistenil-glisinde hücrel proteinlere bağlı olarak plak merkezinde belirlenmiştir [81].

Ateromların yüzeyine adeze olan mikrotrombusda da GGT aktivitesi vardır [82]. GGT trombositlerde de mevcuttur ve trombositler lökositlere oranla daha yüksek GGT aktivitesi taşırlar [7, 8, 83]. Ulus ve ark. [84] stent stenoza sırasında serum GGT aktivitesinin artış gösterdiğini belirlemişlerdir. Buradaki GGT aktivitesi artışına aktive trombositlerin katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir [85, 86]. Trombosit kaynaklı GGT eksojen demir (III) varlığında trombositlerde oksidatif değişiklikleri (lipid, protein oksidasyonu, GSH tüketimi) ve apoptozu artırmaktadır [87]. Aterom plağının oluşumunda yer alan ve GGT eksprese eden makrofajlar ve LDL'ye adsorbe olarak bu bölgeye ulaşan GGT'ye ilave olarak, plağın yırtılması ile bu bölgeye adeze olan trombositlerin yıkımından açığa çıkan veya trombosit membranda bulunan GGT de plaktaki oksidatif olayları tetikleyebilir görünmektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar GGT'nin kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde erken ve hassas bir belirteç olarak değer taşıdığını göstermektedir. Serumda GGT aktivitesinin tayininin kolay ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski olanların erken tanımlanmasında GGT yararlı olabilecek bir enzim olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca koroner arter hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde GGT'nin önemli rolü olabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular bu hastalıklarda trombosit ve lökosit kaynaklı GGT'nin önemini de vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Tate SS, Meister A. Subunit structure and isozymic forms of gamma-glutamyl transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 2599-603.
2. Storozhenko S, Belles-Boix E, Babychuk E, Hérouart D, Davey MW, Slooten L, Van Montagu M, Inzé D, Kushnir S. Gamma-glutamyl transpeptidase in transgenic tobacco plants. Cellular localization, processing, and biochemical properties. *Plant Physiol* 2002; 128: 1109-19.
3. Okada T, Suzuki H, Wada K, Kumagai H, Fukuyama K. Crystal structures of gamma-glutamyltranspeptidase from *Escherichia coli*, a key enzyme in glutathione metabolism, and its reaction intermediate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6471-76.
4. Şener A. Gamma-glutamyltransferaz. *Türk J Bioch* 1997; 23: 27-33.
5. Grisk O, Küster U, Ansorge S. The activity of gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT) in populations of mononuclear cells from human peripheral blood. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1993; 374: 287-90.

6. Tager M, Ittenson A, Franke A, Frey A, Gassen HG, Ansorge S. Gamma-Glutamyl transpeptidase-cellular expression in populations of normal human mononuclear cells and patients suffering from leukemias. *Ann Hematol* 1995; 70: 237-42.
7. Şener A, Yardımcı T. Lectin affinity chromatography and electrophoretic properties of human platelet gamma-glutamyl transferase. *Platelets* 2000; 11: 325-30.
8. Şener A, Yardımcı T. Activity determination, kinetic analyses and isoenzyme identification of gamma glutamyltransferase in human neutrophils. *J Biochem Mol Biol* 2005; 38: 343-9.
9. Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase, a glutathionease: Its expression and function in carcinogenesis. *Chem Biol Interact* 1998; 111-112: 333-42.
10. Rajpert-De Meyts E, Heisterkamp N, Groffen J. Cloning and nucleotide sequence of human gamma-glutamyl transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8840-4.
11. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355.
12. Ikeda Y, Fujii J, Taniguchi N, Meister A. Expression of an active glycosylated human gamma-glutamyl transpeptidase mutant that lacks a membrane anchor domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 126-30.
13. Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod* 1996; 1: 6-12.
14. Meister A. Metabolism and transport of glutathione and other γ -glutamyl compounds. In: A. Larsson. *Function of Glutathione: Biochemical, Physiological, Toxicological, and Clinical Aspects*. 1st ed. New York: Raven Press; 1983: 1-22.
15. Aksoy Y. The role of glutathione in antioxidant mechanism. *T Klin J Med Sci* 2002; 22: 442-8.
16. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 1-12.
17. Estrela JM, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43: 143-81.
18. Orłowski M, Meister A. The gamma-glutamyl cycle: a possible transport system for amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; 67: 1248-55.
19. Griffith OW, Bridges RJ, Meister A. Transport of gamma-glutamyl amino acids: role of glutathione and gamma-glutamyl transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 6319-22.
20. Hanigan MH, Ricketts WA. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma-glutamyl transpeptidase. *Biochemistry* 1993; 32: 6302-6.
21. Emdin M, Passino C, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase and pathogenesis of cardiovascular diseases. *Future Cardiol* 2007; 3: 263-70.
22. Abraham NZ, Carty RP, DuFour DR, Pincus MR. Clinical enzymology. In: McPherson MR, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. New York: Saunders; 2007: 245-62.
23. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008; 34: 6-17.
24. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med* 1996; 22: 269-85.
25. Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 395-412.
26. del Bello B, Paolicchi A, Comporti M, Pompella A, Maellaro E. Hydrogen peroxide produced during gamma-glutamyl transpeptidase activity is involved in prevention of apoptosis and maintenance of proliferation in U937 cells. *FASEB J* 1999; 13: 69-79.

27. Paolicchi A, Dominici S, Pieri L, Maellaro E, Pompella A. Glutathione catabolism as a signaling mechanism. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1027-35.
28. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: Current concepts and controversies. *FASEB J* 1999; 13: 1169-83.
29. Rathbun WB, Killen CE, Holleschau AM, Nagasawa HT. Maintenance of hepatic glutathione homeostasis and prevention of acetaminophen-induced cataract in mice by L-cysteine prodrugs. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1111-6.
30. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn MJ, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 625-35.
31. Stark AA. Oxidative metabolism of glutathione by gamma-glutamyl transpeptidase and peroxisome proliferation: the relevance to hepatocarcinogenesis. A hypothesis. *Mutagenesis* 1991; 6: 241-5.
32. Aberkane H, Stoltz JF, Galteau MM, Wellman M. Erythrocytes as targets for gamma-glutamyltranspeptidase initiated pro-oxidant reaction. *Eur J Haematol* 2002; 68: 262-71.
33. Pompella A, Corti A, Paolicchi A, Giommarelli C, Zunino F. Gamma-glutamyltransferase, redox regulation and cancer drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 360-6.
34. Giustarini D, Campoccia G, Fanetti G, Rossi R, Giannerini F, Lusini L, Di Simplicio P. Minor thiols cysteine and cysteinylglycine regulate the competition between glutathione and protein SH groups in human platelets subjected to oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 380: 1-10.
35. Spear N, Aust SD. Thiol-mediated NTA-Fe(III) reduction and lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1994; 312: 198-202.
36. Dominici S, Paolicchi A, Corti A, Maellaro E, Pompella A. Prooxidant reactions promoted by soluble and cell-bound gamma-glutamyltransferase activity. *Methods Enzymol* 2005; 401: 484-501.
37. Essex DW. The role of thiols and disulfides in platelet function. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 736-46.
38. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. Gamma-Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 786-92.
39. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-86.
40. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 853-60.
41. Stark AA, Russell JJ, Langenbach R, Pagano DA, Zeiger E, Huberman E. Localization of oxidative damage by a glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase system in preneoplastic lesions in sections of livers from carcinogen-treated rats. *Carcinogenesis* 1994; 15: 343-8.
42. Pieri L, Dominici S, Del Bello B, Maellaro E, Comporti M, Paolicchi A, Pompella A. Redox modulation of protein kinase/phosphatase balance in melanoma cells: the role of endogenous and gamma-glutamyltransferase-dependent H₂O₂ production. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1621: 76-83.
43. Taniguchi N, Iizuka S, Zhe ZN, House S, Yokosawa N, Ono M, Kinoshita K, Makita A, Sekiya C. Measurement of human serum immunoreactive gamma-glutamyl transpeptidase in patients with malignant tumors using enzyme-linked immunosorbent assay. *Cancer Res* 1985; 45: 5835-9.
44. Rajpert-De Meyts E, Shi M, Chang M, Robison TW, Groffen J, Heisterkamp N, Forman HJ. Transfection with gamma-glutamyl transpeptidase enhances recovery from glutathione depletion using extracellular glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 56-62.
45. Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, Lorenzini E, Tongiani R, Comporti M, Pompella A. Redox modulation of cell surface protein

- thiols in U937 lymphoma cells: the role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 623-35.
46. Sener A, Özşavcı D, Yanıkkaya-Demirel G, Aksoy H, Oba R, Uras F, Yardımcı T. The role of gamma-glutamyltransferase (GGT) activity on early platelet apoptotic process. *Türk J Hematol* 2005; 22: 272.
 47. Prakash M. Role of non-transferrin-bound iron in chronic renal failure and other disease conditions. *Ind J Nephrol* 2007; 17: 188-93.
 48. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
 49. van Campenhout A, van Campenhout CM, Lagrou AR, Manuel-y-Keenoy B. Transferrin modifications and lipid peroxidation: implications in diabetes mellitus. *Free Radic Res* 2003; 37: 1069-77.
 50. Lamb DJ, Leake DS. Iron released from transferrin at acidic pH can catalyse the oxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1994; 352: 15-8.
 51. Abdalla DS, Campa A, Monteiro HP. Low density lipoprotein oxidation by stimulated neutrophils and ferritin. *Atherosclerosis* 1992; 97: 149-59.
 52. Glass GA, Stark AA. Promotion of glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation by copper and ceruloplasmin: the requirement for iron and the effects of antioxidants and antioxidant enzymes. *Environ Mol Mutagen* 1997; 29: 73-80.
 53. Van Campenhout A, Heytens E, Van Campenhout C, Lagrou AR, Manuel-y-Keenoy B. Cell-mediated LDL oxidation: The impact of transition metals and transferrin. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 1617-27.
 54. Stark AA, Zeiger E, Pagano DA. Glutathione metabolism by gamma-glutamyltranspeptidase leads to lipid peroxidation: characterization of the system and relevance to hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1993; 14: 183-9.
 55. Djavaheiri-Mergny M, Accaoui MJ, Rouillard D, Wietzerbin J. Gamma-glutamyl transpeptidase activity mediates NF-kappaB activation through lipid peroxidation in human leukemia U937 cells. *Mol Cell Biochem* 2002; 232: 103-11.
 56. Giommarelli C, Corti A, Supino R, Favini E, Paolicchi A, Pompella A, Zunino F. Cellular response to oxidative stress and ascorbic acid in melanoma cells overexpressing gamma-glutamyltransferase. *Eur J Cancer* 2008; 44: 750-9.
 57. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB. Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. *Clin Chem* 1993; 39: 2266-70.
 58. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699-708.
 59. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997; 26: 305-10.
 60. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjölin M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000; 247: 449-56.
 61. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'abbate A, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1802-07.
 62. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke* 2011; 42: 1764-7.
 63. Manolescu BN, Berteanu M, Oprea E, Chiriac N, Dumitru L, Vladoiu S, Popa O, Ianas O. Dynamic of oxidative and nitrosative stress markers during the

- convalescent period of stroke patients undergoing rehabilitation. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 338-43.
64. Şentürk BA, Kap S, Kahya N, Ergene O, Üstüner F. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ile serum GGT düzeyleri arasındaki ilişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7: 93-9.
 65. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Can G, Sansoy V. Türk erişkinlerinde Kalp-damar risk faktörü olarak gama glutamilttransferaz: Metabolik sendrom ve öğelerinin güçlü bir belirteci, koroner hastalık riski için bir gösterge. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 1-9.
 66. Eroglu S, Sade LE, Polat E, Bozbas H, Ulus T, Muderrisoglu H. Association between serum gamma-glutamyltransferase activity and carotid intima-media thickness. *Angiology* 2011; 62: 107-10.
 67. Valjevac A, Dzibur A, Nakas-Icindic E, Hadzovic-Dzuvo A, Lepara O, Kiseljakovic E, Jadric R. Is γ -glutamyl transferase activity a potential marker of left ventricular function during early postmyocardial infarction period? *Future Cardiol* 2011; 7: 705-13.
 68. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 318-26.
 69. Van Barneveld T, Seidell JC, Traag N, Hautvast JG. Fat distribution and gamma-glutamyl transferase in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year old Dutch males. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 809-18.
 70. Huseby NE. Multiple forms of serum gamma-glutamyltransferase. Association of the enzyme with lipoproteins. *Clin Chim Acta* 1982; 124: 103-12.
 71. Franzini M, Bramanti E, Ottaviano V, Ghiri E, Scatena F, Barsacchi R, Pompella A, Donato L, Emdin M, Paolicchi A. A high performance gel filtration chromatography method for gamma-glutamyltransferase fraction analysis. *Anal Biochem* 2008; 374: 1-6.
 72. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, Dominici S, Comporti M, Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation--a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151-60.
 73. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, Pompella A. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004; 109: 1440.
 74. Paolicchi A, Emdin M, Passino C, Lorenzini E, Titta F, Marchi S, Malvaldi G, Pompella A. Beta-lipoprotein- and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 186: 80-5.
 75. Franzini M, Paolicchi A, Fornaciari I, Ottaviano V, Fierabracci V, Maltinti M, Ripoli A, Zyw L, Scatena F, Passino C, Pompella A, Emdin M. Cardiovascular risk factors and gamma-glutamyltransferase fractions in healthy individuals. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 713-7.
 76. Cappelli S, Epistolato MC, Vianello A, Mazzone A, Glauber M, Franzini M, Ottaviano V, Pompella A, Paolicchi A, Tanganelli P. Aortic valve disease and gamma-glutamyltransferase: accumulation in tissue and relationships with calcific degeneration. *Atherosclerosis* 2010; 213: 385-91.
 77. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006; 27: 2145-6.
 78. Pang JH, Jiang MJ, Chen YL, Wang FW, Wang DL, Chu SH, Chau LY. Increased ferritin gene expression in atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1996; 97: 2204-12.
 79. Franzini M, Corti A, Martinelli B, Del Corso A, Emdin M, Parenti GF, Glauber M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques--biochemical similarities with the circulating enzyme. *Atherosclerosis* 2009; 202: 119-27.

80. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005; 112: 2078-80.
81. Corti A, Paolicchi A, Franzini M, Dominici S, Casini AF, Pompella A. The S-thiolating activity of membrane gamma-glutamyltransferase: formation of cysteinyl-glycine mixed disulfides with cellular proteins and in the cell microenvironment. *Antiox Redox Signal* 2005; 7: 911-8.
82. Dominici S, Paolicchi A, Lorenzini E, Maellaro E, Comporti M, Pieri L, Minotti G, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase-dependent prooxidant reactions: a factor in multiple processes. *BioFactors* 2003; 17: 187-98.
83. Khalaf MR, Hayhoe FG. Cytochemistry of gamma-glutamyltransferase in haemic cells and malignancies. *Histochem J* 1987; 19: 385-95.
84. Ulus T, Yildirim A, Demirtas S, Demir O, Sade LE, Bozbas H, Gürsoy Y, Bilgi M, Küçük MA, Müderrisoğlu H. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? *Atherosclerosis* 2007; 195: 348-53.
85. Pompella A, Paolicchi A, Emdin M, Mikhailidis DP. Platelet activation, gamma-glutamyltransferase and stent restenosis: comment on the article by Ulus et al. *Atherosclerosis* 2007; 195: 231-2.
86. Şener A, Çevik Ö. Can platelet activation influence plasma gamma-glutamyltransferase activity? *Turk J Bioch* 2009; 34: 79.
87. Şener A, Çevik Ö, Özşavcı D, Yanıkkaya-Demirel G. Trombosit GGT'sinin demir (III) varlığında pro-oksidan etkisi. *Marmara Ecza Derg* 2011; 15: 30-7.