



Araştırma Makalesi | Research Article

MİDE VE KOLOREKTAL KANSERİNDE SERUM GGT DÜZEYLERİ

SERUM GGT LEVELS IN STOMACH AND COLORECTAL CANCER

Zeliha Yıldırım^{1*}, Nimet Yılmaz², Nejla Benlier³, Özlem Nuray Sever⁴

¹Gaziantep Üniversitesi, İslahiye Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Gaziantep, Türkiye. ²Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye. ³Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye. ⁴Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Kanser, son yıllarda insidansı ve mortalitesi hızla artan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda Gama glutamil transferaz artışı ile kanser riski arasında doğru orantılı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu durum Gama glutamil transferaz'ın klinik rolü üzerine yoğunlaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada mide ve kolorektal kanserli hastaların Gama glutamil transferaz düzeylerinde anlamlı bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Yöntem: Sanko Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D. Gastroenteroloji kliniğinde tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış mide ve kolorektal kanser hastalarının dosyaları taranmıştır.

Bulgular: Mide kanseri, kolorektal kanser ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum Gama glutamil transferaz değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir anlamlılık olduğu tespit edildi ($p=0.005$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda mide kanseri ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlılık yok iken ve kolorektal kanser ile kontrol grubu arasında serum Gama glutamil transferaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık olduğu saptandı ($p=0.003$), bonfferoni correction ($p<0.016$).

Sonuç: Sonuç olarak hasta sayısı az olsa da mide ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum Gama glutamil transferaz düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: GGT, kolorektal kanser, mide kanseri, karinsinogenezis

ABSTRACT

Objective: Cancer is a disease with a rapidly increasing incidence and mortality in recent years. Studies have shown that there is a direct correlation between increased Gama glutamil transferaz and cancer risk. This suggests that the clinical role of Gama glutamil transferaz should be focused on. Therefore, in this study, it was evaluated whether there was a significant relationship between Gama glutamil transferaz levels in patients with gastric and colorectal cancer.

Methods: Sanko University Practice and Research Hospital, Department of Internal Medicine. The files of gastric and colorectal cancer patients whose diagnosis was confirmed histopathologically in the gastroenterology clinic were scanned.

Results: In comparisons made between gastric cancer, colorectal cancer and healthy control groups, it was determined that there was significant difference between serum Gama glutamil transferaz values ($p=0.005$). In paired comparisons, there was no significant difference between gastric cancer and the control group, and there was statistical significance between serum Gama glutamil transferaz levels between colorectal cancer and the control group ($p=0.003$), bonfferoni correction ($p<0.016$).

Conclusion: As a result; although this study was conducted with a small number of patients, it was shown that serum Gama glutamil transferaz levels were high in patients diagnosed with gastric and colorectal cancer.

Keywords: GGT, colorectal Cancer, gastric Cancer, carcinogenesis

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Zeliha Yıldırım; Gaziantep Üniversitesi, İslahiye Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Gaziantep, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (342) 869 03 00 e-posta/e-mail: zyildirim@gantep.edu.tr

Başvuru/Submitted: 29.04.2022

Kabul/Accepted: 18.07.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022



Giriş

Kanser, son yıllarda insidansı ve mortalitesi hızla artan bir hastalıktır. Yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 7. ve 8. sıralarda yer alırken bugün birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırayı almıştır.¹ Türkiye’de 2015 yılına ait bakanlık istatistiklerinde kadınlarda sırasıyla en sık meme, tiroid, kolorektal, uterus ve akciğer kanserleri, erkeklerde ise akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanserleri görülmektedir.² Mide kanseri insidansında son yıllarda bir azalma izlenmektedir. 20.yüzyılın son çeyreğine kadar kanser vakalarının önemli bir bölümünü oluşturan mide kanserinin diyet, gıda hazırlama yöntemleri ve çevresel faktörlerin iyileştirilmesine paralel olarak batı dünyasında insidansında anlamlı azalmalar izlenmiştir³. Batıdaki insidans patternine paralel olarak da ülkemizde özellikle doğudan batıya doğru bir insidans azalması dikkati çekmektedir.⁴

Mide kanserinin kesin tanısı; gastroskopi, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (CT) ile biyopsi alınarak konur. Patolojik kanser tanısı almış hastalarda tümör yayılımını ise pozitron emisyon tomografisi (PET)-CT ile yapılarak değerlendirilir.⁵ Endoskopinin yaygın olarak kullanılması ile dünyada ve ülkemizde de mide kanserinin erken tanı koyulması sıklığı artmaktadır. Japonya da histokimyasal yöntemler ve optik kromoendoskopi kullanılarak her yıl yaklaşık olarak 10.000 hastada erken mide kanseri teşhisi konulmaktadır.⁶

Kolorektal karsinom taraması için ise; US Preventive Services Task Force, American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and American College of Radiology American College of Physicians ve American College of Physicians gibi kuruluşların hazırladıkları kılavuzlar bulunmaktadır.⁷⁻⁹ Bu kılavuzlara göre tarama için kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografili kolonografi gibi görüntüleme yöntemleri; gaitada gizli kan testi ve fekal immünokimyasal testler gibi gaita testleri ve kanser riskini arttıran genetik sendromların araştırıldığı genetik bazlı testler önerilmektedir.⁷⁻¹⁰ Ancak girişimsel işlemlerin haricinde doğru sonuç verebilen, hızlı ve pratik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kolorektal karsinom taraması için henüz kabul edilebilir yükseklikte duyarlılık ve özgüllük oranlarına ideal bir serum belirteci bulunamamıştır. Serumda tespit edilebilen birçok tümör belirteci üzerinde uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.⁹⁻¹¹

Gama glutamil transferaz (GGT) (EC 2.3.2.2) veya diğer bilinen ismiyle gama glutamil transpeptidaz (glutamine:D-glutamyl-peptide 5- glutamyltransferase) serumda ve birçok hücrenin dış yüzeyinde bulunan ve aminoasit veya küçük peptidlerin gama glutamil artıklarının transferini kataliz eden bir enzimdir.¹²

GGT, insanlarda başlıca tiyol antioksidanı olan glutatyonun hücre dışı katabolizmasında hayati bir role sahiptir. GGT, hücre içi glutatyon resentezini desteklemek için sisteinin kullanılabilirliğini artırır, böylece oksidan strese karşı koyar¹³. Oksitlenmiş düşük

yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve köpük hücreleri ile birlikte yerleştiği koroner plakların ateromatöz çekirdeğinde eksprese edilir.¹⁴ GGT, glutatyon içeren inflamatuvar mediatör lökotrien C4’ün lökotrien D4’e karşılıklı dönüşümüne aracılık ettiği için proinflamatuvar bir belirteç olabilir.¹⁵ Long ve ark. prospektif epidemiyolojik veriler üzerinde yaptığı bir çalışmada GGT ile kanser riski arasındaki pozitif bir ilişki saptamıştır.¹⁶ Dahası bazı çalışmalarda da artan GGT düzeylerinin malign fenotip aktivitelerinde aktif rolü olduğunu da göstermiştir.¹⁷ Bunun yanı sıra yumurtalık kanseri, kolon kanseri, karaciğer kanseri, astrositik glioma, yumuşak doku sarkomu, melanom ve lösemilerde serum GGT seviyelerinde artış gözlenmiştir.¹⁸⁻²⁵ Bu bulgulardan yola çıkarak bu çalışmada mide ve kolorektal kanser hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum GGT düzeyleri araştırıldı.

Yöntem

Çalışma retrospektif bir çalışma olup veriler hastaların dosyaları elektronik ortamda tarama suretiyle elde edilmiştir. Sanko Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji kliniğinde tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış mide ve kolorektal kanser hastalarının dosyaları taranmıştır. Çalışmaya mide ve kolorektal tanısı almış ve kemoterapi almamış olan 169 hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna ise toplam 76 gönüllü birey alındı. Daha önce başka bir kanser tanısı almış veya kemoterapi kullanım öyküsü olan hastalar, böbrek yetmezliği olanlar, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, ileri evre karaciğer yağlanması olan, alkol kullanan, obez olan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Takiplerine düzensiz gelen, takibi ve tanısı esnasında karaciğer metastazı saptanan, alternatif veya bitkisel tedavi yöntemleri kullanan, gebelik saptanan hastalar çalışmada yer almadı. Kontrol grubu ise polikliniğimize rutin kontrol ve check up nedeniyle başvuran ve hiçbir kronik hastalığa sahip olmayan, ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllü bireylerden oluşturuldu. Kontrol sonrası karaciğer yağlanması bulunan, böbrek fonksiyonları bozuk çıkan, safra kesesinde taş veya kolesistit saptanan, alkol kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tanımlayıcı istatistik olarak; ölçümle belirtilen sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri, nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verilecektir. Grup karşılaştırmalarında; ölçümle belirtilen sürekli değişkenler için parametrik test koşullarının sağlanması durumunda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi veya tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin grup karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Mide kanseri, kolorektal kanser ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum GGT değerleri

arasında önemli bir anlamlılık olduğu tespit edildi ($p=0.005$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda mide kanseri ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlılık yok iken kolorektal kanser ile kontrol grubu arasında serum GGT düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık olduğu

saptandı ($p=0.003$), bonfferoni correction ($p<0.016$). Tablo 1 de hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri ve aralarındaki istatistiksel farklılıklar gösterilmiştir.

Tablo 1. Mide kanseri ve kolorektal kanser tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	Mide Kanseri (n=63)	Kolorektal Kanseri (n=106)	Kontrol (n=76)	p
Yaş (Ort±SS)	62,65±11,64	60,62±14,51	57,50±11,79	*0,06
Cinsiyet (E/K)	39/24	63/43	37/39	***0,22
Hemoglobin (Ort±SS)	11,24±1,90	11,10±2,10	12,66±1,64	*<0,001
Hemotokrit (Ort±SS)	34,10±5,71	33,55±6,27	36,60±6,28	*0,003
Alanin aminotransferaz (Ort±SS)	27,59±18,88	31,96±56,74	32,39±13,45	*0,729
Aspartat Aminotransferaz (Ort±SS)	27,86±19,69	45,48±123,52	34,84±14,42	*0,386
Gama glutamil transferaz (Ort±SS)	*78,19±101,52	*105,04±187,16	38,89±22,13	*0,005
Alkalin fosfataz (Ort±SS)	55,08±45,93	68,42±108,90	42,46±19,49	*0,077
Üre (Ort±SS)	32,91±30,76	39,60±40,75	24,75±10,08	*0,008
Kreatin (Ort±SS)	0,88±0,53	1,07±0,92	0,72±1,03	*0,031
Platelet (Ort±SS)	248,09±116,65	248,67±160,76	278,68±58,91	*0,221
Lenfosit (Ort±SS)	1,42±0,78	1,43±0,76	-	**0,886
Monosit (Ort±SS)	0,63±0,60	0,65±0,33	-	**0,801
Nötrofil (Ort±SS)	5,94±3,60	6,98±3,85	-	**0,084
MPV (Ort±SS)	7,97±2,30	7,76±2,25	-	**0,564
RDW (Ort±SS)	13,40±3,05	12,99±2,50	-	**0,342

n: Birey sayısı. İstatistiksel karşılaştırmada *Anova testi, **Student t testi ve ***Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tartışma

Çalışmamızda mide kanseri ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum GGT düzeylerinin sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mide kanseri ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken kolon kanseri ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Çalışmamızda karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan AST, ALT ve kolestatın bir diğer göstergesi olan ALP değerleri açısından bakıldığında mide ve kolorektal kanser tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Ancak üç grup arasında yapılan üre ve kreatinin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0.008$, $p=0.031$). Yapılan bir çalışmada Üre ve Kreatinin düzeylerinin hasta gruplarında yüksek olması, kanserli grupta glomeruler filtrasyonun bozulmasından dolayı filtrasyonun azaldığını, bu da renal harabiyetin arttığını gösterir. Glomeruler filtrasyonun ve tübüler fonksiyonun azalması sonucu plazmadaki kreatinin gibi tüm azotlu bileşiklerin konsantrasyonunda artma görülür.²⁶

Serum GGT başta kolestat ve aşırı alkol alımına bağlı karaciğer hastalıklarının bir göstergesi olmasının yanı sıra birkaç epidemiyolojik çalışma, yüksek GGT düzeyinin metabolik sendrom dahil çeşitli hastalıkların (diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık ve atriyal fibrilasyon) insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.^{2,3} Sağlıklı yetişkinlerde, serum GGT yüksekliği birçok kanser türü özellikle de karaciğer kanseri için artmış risk ile ilişkilidir.^{5,6} Popülasyona dayalı çalışmalarda, yüksek GGT'nin doz-yanıt ilişkisi içinde kanser insidansını öngördüğü ve ayrıca hem erkeklerde hem de kadınlarda

sindirim organı maligniteleri ile ilişkili olduğu bulundu.²⁷⁻²⁸ Hong ve ark. yaptıkları popülasyona dayalı çalışmada, yüksek serum GGT seviyesinin gastrointestinal kanser riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Bölgeye özgü kanser insidansı ile ilgili olarak, GGT seviyesi arttıkça özafagus, mide ve kolorektal kanser risklerinin tümünün arttığını göstermişlerdir.²⁹

Serum GGT düzeyi yüksekliğinin gastrointestinal kanser insidansında artışla ilişkisinin gösterildiği bu çalışmaların dışında hem kolorektal kanser hem de mide kanseri için olumsuz prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. He ve ark. GGT'nin, metastatik kolorektal kanserli hastalarda sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör ve kemoterapiye zayıf yanıtın bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.⁷

Yang ve ark yaptıkları çalışmada yüksek tümör GGT ekspresyonunun, mide kanserinde kötü bir prognostik faktör olduğunu, yüksek serum GGT seviyesinin ise hastalığın tekrarlaması ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada yüksek serum GGT düzeyi 5-FU ve platin bazlı kemoterapilere direnç ile ilişkili bir faktör olarak gösterilmiştir ($p=0,05$).³⁰

Serum GGT düzeyi yüksekliği ile kanser riski artışı arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak birkaç prelinik çalışmada da gösterildiği gibi oksidatif stres sonucu GGT düzeylerinin arttığı ve bu nedenle artan reaktif oksijen ürünlerinin genetik kararsızlığa ve tümör progresyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir.³¹⁻³⁵

Yapılan çalışmalarda GGT artışı ile kanser riski arasında doğru orantılı bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum GGT'nin klinik rolü üzerine yoğunlaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle, yüksek GGT seviyesinin gastrointestinal kanser riski ile ilişkili olduğu

iddiaları öne sürülmüş, ancak birkaç çalışma cinsiyet ve kanser türüne bağlı olarak farklı sonuçlar göstermiştir.¹⁷⁻

¹⁸ Bu nedenle, GGT düzeyi ile mide ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi kurmak için geniş bir popülasyonla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu doğrultuda biz de mide kanseri ve kolorektal kanserde serum GGT düzeyleri ile ilişkisini değerlendirdik ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında serum GGT düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olmasıdır. Ayrıca serum GGT düzeyleri sadece tek ölçümle değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak hasta sayısı az olsa da mide ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum GGT düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmesi ve GGT düzeyi yüksekliğinin karsinogenez ile ilişkisinin netleştirilmesinin tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol kayıt numarası 2021/198).

Yazar Katkısı

Çalışmaya dahil olan tüm yazarlar eşit derecede katkı sağlamıştır.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

- Haydaroglu A. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2007;22(1):022-028
- <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/interaktif-rakamlarla-dunyada-ve-turkiye-de-kanser-vakalari/1383259>
- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE, Vincent JR, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles&Practice of Oncology*. 2001;1092-1093
- Tuncer M, Kanserin ülkemiz ve dünyadaki önemi, hastalık yükü ve kanser kontrol politikaları. İçinde: Tuncer M (ed), Türkiye'de Kanser Kontrolü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, No: 707, Ankara, 2007,s:5-9.
- Gao LM. The book of Gastric Cancer: Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:54. doi:10.21037/tgh.2016.06.04
- Koç HO, Sarı YS, Bektaş H, Tunalı V, Şahin O, Özakay K, Ersöz FE. Do we adequately diagnose early gastric cancer in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(3):255-259.
- Bray C, Bell LN, Liang H, et.al. Colorectal cancer screening. *W M J*. 2017;116(1):2
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: Is it clinically useful?. *Clin Chem*. 2001;47(4):624-30. doi:10.1093/clinchem/47.4.624
- Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(28):5086-5096. doi:10.3748/wjg.v23.i28.5086.
- Onyoh EF, Hsu WF, Chang LC, Lee YC, Wu MS, Chiu HM. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management. *Curr Gastroenterol Reports*. 2019;21(8):36. doi:10.1007/s11894-019-0703-8
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1348-60. doi:10.1016/j.ejca.2007.03.021
- Goldberg DM. Structural, functional and clinical aspects of γ-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1980;12(1):1-58. doi:10.3109/10408368009108725
- Hanigan MH, Ricketts WA. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma glutamyl transpeptidase. *Biochemistry*. 1993;32:6302-6306. doi:10.1021/bi00075a026
- Paolicchi A, Emdin M, Passino C, et al. Beta Lipoprotein and LDL associated serum gamma glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;186:80-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012
- Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase – an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:65-74. doi:10.18433/jpps30923
- Long Y, Zeng F, Shi J, et al. Gamma-glutamyl-transferase predicts increased risk of mortality: asystematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Free Radic Res*. 2014;48:716-728. doi:10.3109/10715762.2014.902055
- Whitfield JB. Gamma-glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263-355. doi:10.1080/20014091084227
- Hanigan MH, Frierson HF Jr, Brown JE, et.al. Human ovarian tumors express gamma-glutamyl transpeptidase. *Cancer Res*. 1994;54(1):286-290.
- Murata J, Ricciardi-Castagnoli P. Microglial cells induce cytotoxic effects toward colon carcinoma cells: measurement of tumor cytotoxicity with a gamma-glutamyl transpeptidase assay. *Int J Cancer*. 1997;70(2):169-174. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19970117)70:2<169::aid-ijc6>3.0.co;2-v
- Tsutsumi M, Sakamuro D, Takada A, et.al. Detection of a unique gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA species closely related to the development of hepatocellular carcinoma in humans: a new candidate for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1996;23(5):1093-1097. doi:10.1002/hep.510230524
- Schäfer C, Fels C, Brucke M, et.al. Gammaglutamyl transferase expression in higher-grade astrocytic glioma. *Acta Oncol*. 2001;40(4):529-535. doi:10.1080/028418601750288271
- Hochwald SN, Rose DM. Elevation of glutathione and related enzyme activities in high-grade and metastatic extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(4):303-309. doi:10.1007/BF02303579
- Supino R, Mapelli E. Biological and enzymatic features of human melanoma clones with different invasive potential. *Melanoma Res*. 1992;2(5-6):377-84. doi:10.1097/00008390-199212000-00012
- Paolicchi A, Pompella A, Tonarelli P, et.al. Gammaglutamyltranspeptidase activity in human ovarian carcinoma. *Anticancer Res*. 1996;16(5B):3053-3058.

25. Tager M, Ittensohn A. Gamma-glutamyl transpeptidase-cellular expression in populations of normal human mononuclear cells and patients suffering from leukemias. *Annals of Hematology*. 1995;70(5):237-242. doi:10.1007/BF01784042
26. Whelton A, Watson AJ, Rock RC: Nitrogen Metabolites and Renal Function. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, W.B Saunders, Philadelphia 1994, p:1560-1562.
27. Strasak AM, Pfeiffer RM. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1902–1906. doi.org/10.1002/ijc.23714.
28. Strasak AM, Rapp K. Association of gamma-glutamyltransferase and risk of cancer incidence in men: a prospective study. *Cancer Res*. 2008;68(10):3970-3977. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6686.
29. Hong SW, Lee HJ, Han K. Risk of gastrointestinal cancer in patients with an elevated level of gamma-glutamyltransferase: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245052. doi:10.1371/journal.pone.0245052.
30. Wang Q, Shu X, Dong Y, et al. Tumor and serum gamma-glutamyl transpeptidase, new prognostic and molecular interpretation of an old biomarker in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;30;8(22):36171-36184. doi:10.18632/oncotarget.15609.
31. Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance. *Adv Cancer Res*. 2014;122:103–141. doi:10.1016/B978-0-124201170.00003-7
32. Hanigan MH. Gamma-Glutamyl transpeptidase, a glutathionase: its expression and function in carcinogenesis. *Chem Biol Interact*. 1998;111–112:333–342. doi:10.1016/s0009-2797(97)00170-1
33. Hanigan MH, Gallagher BC, Townsend DM, Gabarra V. Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo. *Carcinogenesis*. 1999;20(4):553–559. doi:10.1093/carcin/20.4.553
34. Komlos A, Volohonsky G, Porat N, Tuby C, Blushteyn E, Steinberg P, et al. Gamma-Glutamyl transpeptidase and glutathione biosynthesis in non-tumorigenic and tumorigenic rat liver oval cell lines. *Carcinogenesis*. 2002;23(4):671–678. doi:10.1093/carcin/22.12.2009
35. Corti A, Duarte TL, Giommarelli C, De Tata V, Paolicchi A, Jones GD, et al. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells. *Mutat Res*. 2009;669(1–2):112–121. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.05.010