



# Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

## Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Avni CAMGÖZ<sup>a,\*</sup>  
Beyza SUVARIKLI ALAN<sup>b</sup>  
Elif YILMAZ ŞAHİN<sup>c</sup>  
Vahdettin ALTUNOK<sup>d</sup>

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.

ORCID<sup>a</sup>: 0000-0003-4284-1476  
ORCID<sup>b</sup>: 0000-0003-4698-9291  
ORCID<sup>c</sup>: 0000-0001-7730-393X  
ORCID<sup>d</sup>: 0000-0002-4076-5492

\*Sorumlu Yazar: Arş. Gör. Avni CAMGÖZ  
E-Posta: avni.camgoz@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 01.06.2024  
Kabul Tarihi: 11.10.2024

15 (3): 143-149, 2024  
DOI: 10.38137/vftd.1493957

### Makale atf

Camgöz, A. ve ark. (2024).  
Kardiyovasküler hastalıklarda GGT,  
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji  
Derneği Bülteni, 15 (3), 143-149. DOI:  
10.38137/vftd.1493957.

## KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA GGT

**ÖZET.** Hem beşeri hekimlikte hem de veteriner hekimlikte hızlı teşhis oldukça önemlidir. Özellikle veteriner hekimlikte hastanın kendini ifade edememesi, hekimleri farklı teşhis metotlarına yönlendirmektedir. Günümüzde hastalıkların teşhisinde ve uygun tedavi protokolünün hazırlanmasında klinik enzimolojiden sıklıkla yararlanılmaktadır. Çeşitli organ hasarları hakkında bilgi sağlayan enzimler konusunda akla ilk gelen karaciğer enzimleridir. Klinikte, Gamma glutamil transferaz (GGT), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) gibi bazı enzim aktivitelerinden sıklıkla yararlanır. Bu enzimler karaciğer ve safra kanalı hasarlarında oldukça değerlidir. Ek olarak hem AST hem de GGT enzim aktivitelerinin kardiyovasküler hastalıklar gibi hayati önemi bulunan durumlarda da hekimleri teşhise yönlendirebileceği düşüncesi konuyu daha değerli hale getirmektedir. Bu enzim aktivitelerinin karaciğer dışındaki organlarda meydana gelen hasar durumlarında değişmesi araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesinin sadece karaciğer hasarında değil, çeşitli organ hasarlarında ve özellikle kalp hasarlarında kullanılabilirliği fikri giderek artmaktadır. Bu konuda oldukça önem kazanan GGT enzim aktivitesinin kalp hasarındaki konumu hakkında çalışmalar devam etmektedir. Yakın gelecekte GGT enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde rutin olarak kullanılması olasıdır. Bu derlemede, GGT enzim aktivitesi ile diğer karaciğer enzim aktivitelerinin organizmadaki rolü, yaygınlığı, hastalıklarla olan ilişkisi, GGT'nin glutatyon olarak bilinen  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin (GSH) metabolizmasına sağladığı katkı, oksidatif stresteki rolü, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve teşhis aşamasındaki önemi gibi konulara değinilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Göz, ilaç, kedi, köpek, kulak.

## GGT IN CARDIOVASCULAR DISEASES

**ABSTRACT.** Rapid diagnosis is very important both in human medicine and veterinary medicine. Especially in veterinary medicine, the patient's inability to express themselves leads physicians to different diagnostic methods. Today, clinical enzymology is frequently utilized in the diagnosis of diseases and in the preparation of appropriate treatment protocols. When it comes to enzymes that provide information about various organ damage, liver enzymes are the first to come to mind. Some enzyme activities such as Gamma glutamyl transferase (GGT), Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) are frequently utilized in the clinic. These enzymes are valuable in liver and bile duct damage. In addition, the idea that both AST and GGT enzyme activities can lead physicians to diagnose vital conditions such as cardiovascular diseases makes the subject more valuable. Changes in these enzyme activities in damage conditions occurring in organs other than the liver have attracted the attention of researchers. The idea that GGT enzyme activity can be used not only in liver damage but also in various organ damage and especially in cardiac damage is increasing. Studies on the position of GGT enzyme activity, which has become very important in this regard, in cardiac damage are ongoing. It is likely that in the near future GGT enzyme activity will be routinely used in the diagnosis of cardiovascular diseases. In this review, the role of GGT enzyme activity and other liver enzyme activities in the organism, its prevalence, its relationship with diseases, the contribution of GGT to  $\gamma$ -glutamyl-cysteinyl-glycine (GSH) metabolism known as glutathione, its role in oxidative stress, its relationship with cardiovascular diseases and its importance in the diagnostic stage are discussed.

**Keywords:** Cat, dog, drug, ear, eye.

## GİRİŞ

Basit bir tripeptit olan  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin ökaryotik hücrelerin tümünde bulunmaktadır ve hücre metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Serbest radikal kaynaklı oksidan hasara karşı da hücreleri korumaktadır (White ve ark., 1994).  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin bulunduğu hücrelerde hem oksidanların hem de elektrofilik bileşiklerin detoksifikasyon reaksiyonlarına katılmaktadır (Lushchak, 2012). Gamma glutamil transferaz ise hücre dışı sıvıdaki GSH'in bileşen amino asitlerine parçalandığı döngüsel reaksiyonların önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Whitfield, 2001).

Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi karaciğer hastalıklarına duyarlı ancak spesifik olmayan bir gösterge olarak kullanılmakla birlikte (Rosalki, 1975), vücut kitle indeksi, kan glukozu konsantrasyonları, kan basıncı, serum trigliserit ve serum kolesterol arasında olası bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Nyström ve ark., 1988). Elli yıl öncesinde yüksek serum GGT enzim aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran literatür mevcuttur (Betro ve ark., 1973). İlerleyen yıllarda da GGT enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin değerlendirilmesinde görev aldığı bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2013).

## KARACİĞER ENZİMLERİ VE GGT

Karaciğer fonksiyon testleri, hepatik inflamasyon, hücre hasar ve obstrüksiyon şiddetini ölçmekte kullanılmaktadır. Alanin aminotransferaz esas olarak karaciğerde bulunmaktadır ve hepatik inflamasyon ve hasar gibi durumlarda yükselmektedir. Aspartat aminotransferaz hem hepatositlerde hem miyokardiyal hücrelerde hem de kas hücrelerinde bulunmaktadır. Miyokardiyal hücre hasarı, hepatik hücre tutulumu ve iskelet kası lifi iltihabı gibi durumlarda serumdaki AST enzim aktivitesi yükselmektedir (Mason ve ark., 2010). Aspartat aminotransferaz ve/veya ALT enzim aktiviteleri yükselmeleri, hepatosellüler hasara işaret etmektedir. Ancak ALT enzim aktivitesi, karaciğer hasarı konusunda AST enzim aktivitesinden daha spesifik bir belirteçtir. Bu nedenle, ALT enzim aktivitesinde bir artış olmadan AST enzim aktivitesindeki bir artış, karaciğer hasarından çok kalp ya da kas hasarını düşündürmektedir (Kwo ve ark., 2017).

İlk zamanlarda gama-glutamil transpeptidaz olarak adlandırılan ve tek bir polipeptit olarak üretilen GGT, 1960'lar ve 1970'lerde bir karaciğer biyokimya testi olarak benimsenmiştir (Whitfield, 2001). Gamma glutamil transferaz'ın molekül ağırlığı 68.000 daltondur ve moleküllerin ağırlıkları 46.000 ve 22.000 dalton olan iki proteinden oluşmaktadır (Mason ve ark., 2010).

Gamma glutamil transferaz tarafından gerçekleştirilen katalitik reaksiyonlar temel olarak üç tiptir. İlk ve işlevsel olarak en önemli transfer reaksiyonu:  $\gamma$ -glutamil amino asit ve sisteinil-glisin

oluşturmak için GSH'den ve diğer  $\gamma$ -glutamil peptidlerden amino asitlere veya küçük peptidlere  $\gamma$ -glutamil kalıntısının transferini içerir. Bu, temel bir transpeptidasyon reaksiyonudur. İkincisi, bir  $\gamma$ -glutamil peptidi oluşturmak için bir substrat molekülünden aynı substratın başka bir molekülüne  $\gamma$ -glutamil kalıntısının aktarılabilirdiği reaksiyonlardır ve buna ototranspeptidasyon adı verilmektedir. Son ve üçüncü olarak  $\gamma$ -glutamil kalıntısının suya transferi reaksiyonudur ve buna hidroliz denilmektedir (Goldberg, 1980).

Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi, normal dokular arasında ve embriyonik gelişim aşamaları boyunca önemli ölçüde değişmektedir (Whitfield, 2001). Hanigan ve Frierson'un (1996) insan hücrelerinde gerçekleştirdikleri Anti-GGT poliklonal antikorunu ile immünohistokimyasal boyama çalışması sonucunda, GGT'nin belirli hücre tipleriyle sınırlı olduğunu bildirmişlerdir. Biyokimyasal analizde ölçülen yüksek GGT enzim aktivitesi ile uyumlu olarak yapılan bu immünohistokimyasal boyama çalışmasında, GGT-pozitif hücrelerin çoğunluğunun epitel hücreler olduğu; lümen yüzeyine lokalizasyonlu renal proksimal tübül hücreleri ile majör ve minör tükürük bezi epitelininin güçlü immünohistokimyasal boyama gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca karaciğer portal alanlarının yakınındaki hepatositlerde ve pankreasta asiner hücreleri ile beyin-omurilikte, kılcak damarları kaplayan endotelial hücrelerin, erkek üreme sistemindeki birçok hücrenin yüksek aktivitelere GGT immün boyanması gösterdiği ancak dişi üreme sisteminin, erkek üreme sisteminde daha az yoğun GGT-pozitifliğine sahip olduğu bildirilmiştir.

Karaciğer, böbrek ve pankreas serum GGT enzim aktivitesinin olası kaynağı olarak düşünülmektedir (Rosalki, 1975). Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesinin, obezite (Ortega ve ark., 2006), insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (Perry ve ark., 1998) ve bozuk glikoz toleransının bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (Nannipieri ve ark., 2005). Gamma glutamil transferaz, glutamatin gama karboksilik asidi aracılığıyla bağlanan bir glutamil kalıntısını bir akseptöre (amine veya başka bir amino aside), transfer reaksiyonunu katalize etmektedir.



Çok çeşitli bileşikler gama-glutamil donörü veya alıcı olarak katılabilmektedir. Gama-glutamil donörleri arasında en önemli doğal substratın GSH olduğuna inanılmaktadır. İn vivo olarak bulunan diğer bazı bileşikler, antitümör ajanı sisplatin gibi ksenobiyotiklerin GSH konjugatları ve lökotrienler dahil olmak üzere gerekli gama-glutamil yapısına sahiptir ve GGT bunların metabolizmasına katılmaktadır. Alıcılar amino asitler veya peptitlerdir, glisilglisin en aktif ve yaygın olarak kullanılan örnektir

(Whitfield, 2001).

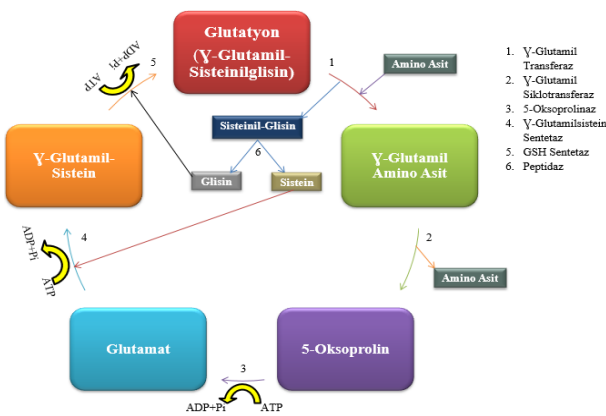
### GGT GEN YAPISI

Gamma glutamil transferaz'ın ratlarda tek bir kopya gen tarafından kodlandığı (Pawlak ve ark., 1988), beş farklı promotör tanımlandığı belirtilmektedir (Castellano ve ark., 2013). Uç birleştirme ile bu promotörler potansiyel olarak aynı kodlama bölgesini paylaşan ancak farklı 5' çevrilmemiş bölgeleri olan yedi transkript oluşturur. Bu transkriptlerin dokuya özgü bir şekilde ekspresye edildiği bildirilmektedir (Zhang ve Forman, 2009). Farklı transkriptler aynı kodlama dizisini paylaşmasına rağmen, GGT'nin dokuya özgü ekspresyonunun çoklu promotörler tarafından sağlandığı bildirilmektedir (Castellano ve ark., 2013).

İnsan GGT'ı ise en az yedi GGT geni veya psödogeninden oluşan çok genli bir aile olduğu ifade edilmektedir. İnsan GGT genlerinin genomik organizasyonunun ratlara benzer olarak çoklu promotörler tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (Zhang ve Forman, 2009).

### GSH VE GAMMA-GLUTAMİL DÖNGÜSÜ İÇİNDE GGT

$\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin, normal metabolizma sürecinde üretilmiş olan oksidanlara yönelik hücrelerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stresin arttığı bir durumda indirgenmiş GSH gereksinimi de artmaktadır, bu durumda eğer GSH mevcut değilse, oksidatif stres sonucu meydana gelen etkiler daha büyük olmaktadır (Whitfield, 2001).  $\gamma$ -glutamil döngüsü Meister (1973) tarafından öne sürülmüştür. Bu döngünün özeti Şekil 1'de şematize edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 1.  $\gamma$ -Glutamil Döngüsü Özet Şeması

$\gamma$ -glutamil döngüsünde hücre için sürekli bir sistein kaynağı olarak GSH kullanılır.  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin, daha sonra hücre dışına taşınmak üzere sitozolde sentezlenir. Bu reaksiyon döngüsü GGT

tarafından başlatılır (Castellano ve ark., 2013).  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin,  $\gamma$ -glutamilsistein sentetazın ve GSH sentetazın ardışık reaksiyonlarıyla hücre içinde sentezlenir.  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin'in parçalanması,  $\gamma$ -glutamil parçasının alıcılara (amino asitler gibi) transferi GGT tarafından katalize edilir.  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin esas olarak hücre içinde meydana gelir ve GGT'nin büyük bir kısmı hücre zarlarının dış yüzeyinde bulunur. Hücre zarları boyunca taşınan GSH, GGT ile etkileşime girer. Oluşturulan hücre içi  $\gamma$ -glutamil amino asitler, bu bileşiklere karşılık gelen amino asitlere ve 5-okso-L-proline dönüştüren  $\gamma$ -glutamil siklotransferazın substratlarıdır. 5-okso-L-prolinin ATP'ye bağlı olarak L-glutamata dönüşümü, hücre içi enzim 5-okso-prolinaz tarafından katalize edilir. Transpeptidaz reaksiyonunda oluşan sisteinilglisin, dipeptidaz tarafından bölünür. Tüm bu reaksiyonlar,  $\gamma$ -glutamil döngüsünü oluşturur. Bu şekilde GSH'nin sentezlenmesi ve yıkılmanması reaksiyonlarının gerçekleştirildiği bildirilmektedir (Meister ve Anderson, 1983).

### GGT VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Bazı atomlar ya da moleküller yörüngelerinde eşlenmemiş elektronlar bulundurulabilir ve bunlara serbest radikaller denmektedir. Genellikle kararsız ve yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller eşleşmemiş elektronlar içerdiklerinden diğer elektronlarla çiftler oluşturma eğilimindedir. Serbest radikaller, biyolojik membranlar ve dokulardaki çeşitli moleküllerin yapısını bozarak çeşitli hastalıklara neden olabilir. Serbest radikaller aşırı miktarda üretilirse, oluşum ve uzaklaştırma arasındaki denge kaybolarak oksidatif strese yol açar (Yoshikawa ve Naito, 2002).

Gamma glutamil transferaz'ın, amino asitlerin taşınmasında (Viña ve ark., 1990) ve antioksidan savunma sistemlerinde önemli bir rol oynadığı (Kugelman ve ark., 1994), ayrıca GGT'nin, GSH ve sistein homeostazını sürdürmek için önemli bir yere sahip olduğu bildirilmektedir (Lieberman ve ark., 1996; Jean ve ark., 2002). Hayvanlarda ve insanlarda GGT gen ekspresyonunun, redoks mekanizmaları ve oksidatif strese yanıt olarak aktive olan sinyal yolları tarafından kontrol edebileceği ifade edilmektedir (Zhang ve Forman, 2009). Örneğin Azot dioksit ( $\text{NO}_2$ )'nin GGT gen ekspresyonunu indüklediği belirtilmektedir (Takahashi ve ark., 1997).

Serbest radikaller tarafından tüketilen hücre içi GSH seviyelerini korumak için GGT indüklenir. Hepatositlerin sinüsoidal zarında meydana gelen GGT

artışı, GGT'nin dolaşıma geçişinin artışına neden olur (Whitfield, 2001).

## GGT'İN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Wannamethee ve ark. (1995) İngiliz erkeklerinde yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığının daha yüksek GGT enzim aktivitesi seviyesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)'na sahip hastaların kardiyovasküler hastalığa sahip olup olmadığı kayıt altına alınan çalışmada, OUAS'na sahip bireylerde kardiyovasküler hastalığı bulunanların GGT enzim aktivitesi düzeyinin serumda yüksek olduğu bildirilmiştir (Kanbay ve ark., 2011). Huang ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada genç Çinli hastalarda akut koroner sendrom riski taşıyanların kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek serum GGT enzim aktivitesine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Koreli bireylerde kalp yetmezliği sonucu hastaneye yatış insidansı ile GGT enzim aktivitesindeki değişkenliğin ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hong ve ark., 2020). İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalığına sahip kişiler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum GGT enzim aktivitesinin anlamlı olarak arttığı ortaya konulmuştur (Lu ve ark., 2020). Martínez-Quintana ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada konjenital kalp hastalığı (KKH) bulunan kişilerin kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek GGT enzim aktivitesine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda diyabet, ileri yaş (Lee ve ark., 2003a; Lee ve ark., 2003b), vücut kitle indeksi (Nilssen ve ark., 1990; Lee ve ark., 2003a; Lee ve ark., 2003b), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü) düzeyi yüksekliği, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü) düzeyi düşüklüğü, açlık plazma glikoz düzeyinin yüksekliği, erkek cinsiyet, yüksek kan basıncı (Lee ve ark., 2003b), trigliserit düzeyinin yüksekliği, kadınlarda menoz ve kontraseptif ilaçların kullanımı (Nilssen ve ark., 1990) gibi hemen hemen tüm kardiyovasküler risk faktörleriyle yüksek GGT enzim aktivitesi düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca GGT enzim aktivitesinin yağlı karaciğer ile erken ateroskleroz arasında bir bağlantı rolüne sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Kozakova ve ark., 2012). Serumdaki yükselmiş GGT enzim aktivitesinin, kronik böbrek hastalığı (Ryu ve ark., 2007), koroner arter

kalsifikasyonu (Cho ve ark., 2015) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla GGT enzim aktivitesi düzeylerinin yükselmesi koroner arter darlığı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Han ve ark., 2019). Hem GGT enzim aktivitesinin hem de AST/ALT enzim aktiviteleri ve nötrofil/lenfosit oranının, organizmadaki kardiyovasküler sorunlardan biri olan pulmoner hipertansiyonda güvenilir prognostik biyobelirteçler olduğu belirtilmiştir (Yogeswaran ve ark., 2022).

Hepatokardiyal sendroma sahip ineklerde yapılan bir çalışmada, serum GGT enzim aktivitesinin klinik açıdan sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel önemde yüksek çıktığı ifade edilmiştir (Vatnikov ve ark., 2022). Raish ve ark. (2019) yaptıkları çalışmaya göre ratlarda izoproterenol (ISP) ile miyokardiyal iskemiye indüklemişlerdir. Çalışmada ISP grubuna ek olarak pancar suyunun uygulama dozuna bağlı etkisinin denendiği iki grup daha bulunmaktadır. ISP grubu ile kontrol grubu ratlarının serum ölçümlerine bakıldığında kalp hasarlarında sıklıkla bakılan kreatin kinaz (CK-MB) ve AST aktivitelerinin istatistiksel olarak önemli artışı kalp hasarının şekillendiği yorumunu yaptırmaktadır. Bu parametrelerle birlikte GGT enzim aktivitesinde istatistiksel önemde artışı dikkat çekmektedir. Çalışmada ayrıca ALT, alkalin fosfat ve laktat dehidrogenaz enzim aktiviteleri gibi parametrelerin istatistiksel önemde artışı da bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada ratlarda miyokardiyal iskemi oluşturmak amacıyla ISP kullanmışlardır. Çalışmada ayrıca doza bağlı uygulama ile ponisidinin etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada hem serum hem de kalp dokusunda enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir. Sonuçta kontrol grubuna göre ISP uygulanan grupta serum AST, CK, GGT ve ALT enzim aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktığını bildirmişlerdir. Kalp dokusundaki sonuçlarda ise AST, CK, GGT ve ALT enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre ISP uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gösterdiğini belirtmişlerdir.

## SONUÇ

Organ hasarlarının belirteçleri konusunda klinik enzimoloji önemli bir yer tutmaktadır. Hekimlikte enzim analizleri teşhiste yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalık ya da işlev kaybından şüphe edilen organ veya dokuya özgü enzim seçimi yapılması gerekmektedir. Canlı vücudunda sistemler ve sistemleri oluşturan organlar birbirleriyle iş birliği halindedir. Dolayısıyla

organlardan birinde meydana gelen bozukluk diğer organlarında durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Doğru teşhis için sadece hasarlı organ değil onunla ilişkili organlarda incelenmelidir. Karaciğer enzimleri karaciğer dışındaki farklı organ veya dokular için de belirteç olarak kullanılabilir. Gamma glutamil transferaz enzim aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu ilişkiyi gösteren az sayıdaki literatür verileri yukarıda aktarılmaya çalışılmıştır.

Kalp hasarlarına dayalı hastalık ve ölümler yalnızca beşerî hekimlikte değil veteriner hekimlikte de önde gelen sorunlarından biridir. Kalp canlı vücudundaki en önemli organlardandır ve son yıllarda kalp rahatsızlıklarının görülme sıklığı arttığından, mevcut biyobelirteçlere ilave olarak yeni teşhis yöntemlerinin ortaya konulması kaçınılmazdır. Kalp hastalıklarının hem yaşlı ve hem de genç hastalarda kendini göstermesi göz önüne alındığında GGT enzim aktivitesinin kalp hastalıklarında kullanılabilirliği yönündeki yaklaşımlar için bu alanda daha detaylı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Betro, M. G., Oon, R. C. & Edwards, J. B. (1973). Gamma-glutamyl transpeptidase and other liver function tests in myocardial infarction and heart failure. *American Journal of Clinical Pathology*, 60(5), 679–683.
- Castellano, I., Merlino, A., Castellano, I. & Merlino, A. (2013). Gamma-glutamyl transpeptidases: structure and function (pp. 1-57). Springer Basel.
- Cho, Y. K., Kang, Y. M., Hwang, J. Y., Kim, E. H., Yang, D. H., Kang, J. W., Park, J. Y., Lee, W. J., Kim, H. K. & Jung, C. H. (2015). Association between serum gamma-glutamyltransferase and the progression of coronary artery calcification. *Atherosclerosis*, 243(1), 300–306.
- Goldberg D. M. (1980). Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 12(1), 1-58.
- Han, K., Lu, Q., Zhu, W. J., Wang, T. Z., Du, Y. & Bai, L. (2019). Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(21), 9582–9589.
- Hanigan, M. H. & Frierson, H. F., Jr (1996). Immunohistochemical detection of gamma-glutamyl transpeptidase in normal human tissue. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 44(10), 1101–1108.
- Hong, S. H., Lee, J. S., Kim, J. A., Lee, Y. B., Roh, E., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H. & Choi, K. M. (2020). Gamma-glutamyl transferase variability and the risk of hospitalisation for heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(14), 1080–1086.
- Huang, Y., Luo, J., Liu, X., Wu, Y., Yang, Y., Li, W., Lv, W. & Hu, Y. (2018). Gamma-Glutamyltransferase and Risk of Acute Coronary Syndrome in Young Chinese Patients: A Case-Control Study. *Disease Markers*, 2018, 2429160.
- Jean, J. C., Liu, Y., Brown, L. A., Marc, R. E., Klings, E. & Joyce-Brady, M. (2002). Gamma-glutamyl transferase deficiency results in lung oxidant stress in normoxia. *American journal of physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 283(4), L766–L776.
- Jiang, S., Jiang, D. & Tao, Y. (2013). Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Cardiology*, 18(1), 53–56.
- Kanbay, A., Kaya, E., Buyukoglan, H., Ozdogan, N., Kaya, M. G., Oymak, F. S., Gulmez, I., Demir, R. & Kokturk, O. (2011). Serum gamma-glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine*, 105(4), 637–642.
- Kozakova, M., Palombo, C., Eng, M. P., Dekker, J., Flyvbjerg, A., Mitrakou, A., Gastaldelli, A., Ferrannini, E. & RISC Investigators (2012). Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(5), 1406–1415.
- Kugelman, A., Choy, H. A., Liu, R., Shi, M. M., Gozal, E. & Forman, H. J. (1994). gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 11(5), 586–592.
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M. & Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *The American Journal of*

- Gastroenterology*, 112(1), 18-35.
- Lee, D. H., Ha, M. H., Kim, J. H., Christiani, D. C., Gross, M. D., Steffes, M., Blomhoff, R. & Jacobs, D. R., Jr (2003a). Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia*, 46(3), 359-364.
- Lee, D. H., Jacobs, D. R., Jr, Gross, M., Kiefe, C. I., Roseman, J., Lewis, C. E. & Steffes, M. (2003b). Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clinical Chemistry*, 49(8), 1358-1366.
- Lieberman, M. W., Wiseman, A. L., Shi, Z. Z., Carter, B. Z., Barrios, R., Ou, C. N., Chévez-Barríos, P., Wang, Y., Habib, G. M., Goodman, J. C., Huang, S. L., Lebovitz, R. M. & Matzuk, M. M. (1996). Growth retardation and cysteine deficiency in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), 7923-7926.
- Lu, G. H., Gong, S. G., Li, C., Zhao, Q. H., Jiang, R., Luo, C. J., Wang, L. & Zhang, R. (2020). Prognostic Value of Gamma-Glutamyltransferase in Male Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 580908.
- Lushchak V. I. (2012). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*, 2012, 736837.
- Martínez-Quintana, E., Pardo-Maiza, J., Déniz-Alvarado, B., Riaño-Ruiz, M., González-Martín, J. M. & Rodríguez-González, F. (2022). Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular events in patients with congenital heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 52(4), e13720.
- Mason, J. E., Starke, R. D. & Van Kirk, J. E. (2010). Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Preventive Cardiology*, 13(1), 36-41.
- Meister, A. & Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711-760.
- Meister A. (1973). On the enzymology of amino acid transport. *Science (New York, N.Y.)*, 180(4081), 33-39.
- Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., Stern, M. P., Ferrannini, E. & Mexico City diabetes study (2005). Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*, 28(7), 1757-1762.
- Nilssen, O., Førde, O. H. & Brenn, T. (1990). The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *American Journal of Epidemiology*, 132(2), 318-326.
- Nyström, E., Bengtsson, C., Lindstedt, G., Lapidus, L., Lindquist, O. & Waldenström, J. (1988). Serum gamma-glutamyltransferase in a Swedish female population. Age-related reference intervals; morbidity and prognosis in cases with raised catalytic concentration. *Acta Medica Scandinavica*, 224(1), 79-84.
- Ortega, E., Koska, J., Salbe, A. D., Tataranni, P. A. & Bunt, J. C. (2006). Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1419-1422.
- Pawlak, A., Lahuna, O., Bulle, F., Suzuki, A., Ferry, N., Siegrist, S., Chikhi, N., Chobert, M. N., Guellaen, G. & Laperche, Y. (1988). gamma-Glutamyl transpeptidase: a single copy gene in the rat and a multigene family in the human genome. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(20), 9913-9916.
- Perry, I. J., Wannamethee, S. G. & Shaper, A. G. (1998). Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care*, 21(5), 732-737.
- Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Ahad, A., Khan, A., Ali, N., Ganaie, M. A. & Hamidaddin, M. A. A. (2019). Beetroot juice alleviates isoproterenol-induced myocardial damage by reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *3 Biotech*, 9(4), 147.
- Rosalki S. B. (1975). Gamma-glutamyl transpeptidase. *Advances in Clinical Chemistry*, 17, 53-107.
- Ryu, S., Chang, Y., Kim, D. I., Kim, W. S. & Suh, B. S. (2007). gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clinical Chemistry*, 53(1), 71-77.

- Takahashi, Y., Oakes, S. M., Williams, M. C., Takahashi, S., Miura, T. & Joyce-Brady, M. (1997). Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyl transferase gene expression in rat lung. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 143(2), 388–396.
- Vatnikov, Y., Rudenko, A., Gnezdilova, L., Sotnikova, E., Byakhova, V., Piven, E., Kulikov, E., Petrov, A., Drukovskiy, S. & Petrukhina, O. (2022). Clinical and diagnostic characteristics of the development of hepatocardial syndrome in black and white cows in the early lactation period. *Veterinary World*, 15(9), 2259–2268.
- Viña, J. R., Blay, P., Ramirez, A., Castells, A. & Viña, J. (1990). Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase decreases amino acid uptake in human keratinocytes in culture. *FEBS Letters*, 269(1), 86–88.
- Wannamethee, G., Ebrahim, S. & Shaper, A. G. (1995). Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology*, 142(7), 699–708.
- White, A. C., Thannickal, V. J. & Fanburg, B. L. (1994). Glutathione deficiency in human disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 5(5), 218–226.
- Whitfield J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4), 263–355.
- Yogeswaran, A., Tello, K., Lund, J., Klose, H., Harbaum, L., Sommer, N., Oqueka, T., Hennigs, J. K., Grimminger, F., Seeger, W., Ghofrani, H. A., Richter, M. J. & Gall, H. (2022). Risk assessment in pulmonary hypertension based on routinely measured laboratory parameters. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 41(3), 400–410. (Abstract).
- Yoshikawa, T. & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? *Japan Medical Association Journal*, 45(7), 271–276.
- Zhang, H. & Forman, H. J. (2009). Redox regulation of gamma-glutamyl transpeptidase. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 41(5), 509–515.
- Zhang, X., Seshadri, V. D. & Jiang, Q. (2023). Ameliorative Effects of Ponocidin Against the Isoproterenol-induced Acute Myocardial Infarction in Rats. *Pharmacognosy Magazine*, 19(2), 427–438.