

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Serum ve İdrar Gamma Glutamiltransferaz Düzeyleri

Serum and Urine Gamma Glutamyltransferase Levels in Patients with Chronic Renal Failure

Konca Altınkaynak* Mahmut Şenyurt* Can Sevinç**
Yasemin Coşkun Yavuz** Hülya Gezdirci* Hülya Aksoy***

* Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Erzurum, Türkiye

** Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, Erzurum, Türkiye

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Başvuru Tarihi: 17 Mayıs 2016

Kabul Tarihi: 09 Ağustos 2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında serum ve idrar gamma glutamiltransferaz (GGT) düzeylerinin ölçülmesi ve KBY evrelerine göre idrar ve serum GGT düzeylerinin değişiminin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 68 diyabetik olmayan evre 2-5 KBY hastasında serum ve idrar GGT ve serum kreatinin düzeyleri ölçüldü ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplandı.

Bulgular: KBY hastalarında idrar GGT aktivitesi ve idrar GGT/kreatinin oranı sağlıklı kişilere göre düşüktü ($p=0,000$; $p=0,033$). Serum GGT aktivitesi KBY hastalarında kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,008$). KBY evreleri arasında serum ve idrar GGT düzeyi açısından önemli farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: KBY'nin izlenmesinde idrar GGT düzeylerinin bilgi verici olmadığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: böbrek yetmezliği, kronik; glomerüler filtrasyon hızı ; gamma-Glutamiltransferaz

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate serum and urine gamma glutamyltransferase (GGT) levels in patients with chronic renal failure (CRF), and also to determine the changes in the different stages of CRF.

Materials and Methods: Serum and urine GGT and serum creatinin levels were measured in 68 nondiabetic CRF patients. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated.

Results: Urine GGT activity and urine GGT / creatinine ratio were lower in patients with CRF compared to healthy subjects ($p = 0.000$; $p = 0.033$). Serum GGT activity was higher in patients with CRF than the control group ($p = 0.008$). There were no significant differences in serum and urine GGT levels according to stages of patients with CRF.

Conclusion: It was concluded that urine GGT levels are not informative for monitoring patients with CRF.

Key Words: renal failure, chronic; glomerular filtration rate ; gamma-Glutamyltransferase

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Toplumda görülme sıklığı giderek artan bu hastalığın yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü artırmaktadır (1).

Albuminüri (≥ 30 mg/24 saat veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g), elektrolit bozuklukları, idrar sediment patolojileri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) (< 60 ml/dk/1.73 m²) kronik böbrek yetmezliği için laboratuvarla ilgili tanı kriterlerindedir (2).

KBY, GFH hesap edilerek evrelere ayrılabilir. Buna göre evre I böbrek yetmezliğinde GFH normal iken albuminüri veya proteinüri mevcuttur, evre II de GFH 60-89 ml/dk/1.73 m², evre III te 30-59 ml/dk/1.73 m², evre IV te 15-29 ml/dk/1.73 m²dir. Son dönem böbrek yetmezliğinde (evre V, SDBY) GFH 15 ml/dk/1.73 m² ten azdır (2). Batı ülkelerinde erişkin toplumun %10-15'ini etkilerken, Türkiye'de yılda ortalama 15000 SDBY tanısı konmaktadır ve prevalansı %15.7'dir (3).

KBY birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY nedenlerinin %39'unu diabetes mellitus, %26'sını hipertansiyon ve %11'ini glomerülonefrit oluşturmaktadır (3). Türkiye'de SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diyabet, hipertansiyon ve etyolojisi bilinmeyenler olarak bulunmuştur. Diğer nedenler glomerulonefrit, polikistik böbrek, piyelonefrit, amiloidoz olarak sıralanır (4). Gamma glutamiltransferaz (GGT) hücre içine glutatyon (GSH) aracılı amino asit girişini katalizleyen enzimdir. Bu reaksiyonda ekstrasellüler glutatyonun hücre içine girmesi de sağlanmış olur. GGT

hücrede mikrozomlarda da olmasına rağmen en fazla hücre membranında bulunur ve renal proksimal tübülüs hücreleri, karaciğer, pankreas ve ince bağırsak en fazla bulunduğu dokulardır. Serumda bazal düzeyde bulunan GGT'nin primer kaynağı karaciğerdir ve çeşitli karaciğer hastalıkları ile kronik alkol kullanımı GGT'yi yükselten sebeplerdendir. Yarılanma ömrü 28 gün olan GGT'nin serum aktivitesi vücut kütle indeksi (VKİ) 30 dan büyük olanlarda % 50 kadar daha yüksektir. Ayrıca sigara kullanımı serum GGT düzeylerinde %10 kadar artışa neden olabilmektedir (5).

Yapılan çalışmalarda GGT yüksekliğinin KBY nedenleri arasındaki hipertansiyon ve diyabet ile ve ayrıca albuminüri ile ilişkisi gösterilmiştir (6, 7). Yine periferik arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarda arttığı tespit edilmiştir (8). Üstelik akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen hastalarda idrar GGT seviyelerinin arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada KBY hastalarında serum ve idrar GGT düzeylerinin ölçülmesi amaçlandı. KBY evrelerine göre idrar ve serum GGT düzeylerinin değişimi incelendi. GGT'nin SDBY hastalığına gidişi önceden gösterebileceği ve erken önlem alınmasında rol oynayabileceği düşünüldü.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran ve KBY tanısı konan 68 hasta dahil edildi. Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 2015 tarih ve 4-30 sayılı oluru alındı. Çalışmaya katılanlardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurmaları istendi. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları da incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, hastalıklar, kullandığı ilaçlar not edildi.

Hastaların evrelendirilmesinde Modification of diet in renal disease (MDRD) formülü kullanıldı. Formül aşağıdaki gibidir:

MDRD = 186x (serum kreatinin düzeyi)^{-1.154} x (yaş)^{-0.205} x 0.742 (kadın ise)

Hastaların boy ve kiloları ölçülüp VKİ'leri hesaplandı. VKİ değerleri kg/m² cinsinden verildi.

Karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık mevcudiyeti, alkol ve sigara kullanımı, VKİ'nin >25 olması dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Hastalardan sabah aç karnına alınan kanlar pıhtılaşması beklendikten sonra, spot idrar örnekleri ise hemen 4000 rpm'de 7 dk santrifüj edildi. İdrar kreatinin konsantrasyonu ve serum ve idrar GGT aktivitesi Abbott Architect c16000 otoanalizöründe orjinal kitler kullanılarak ölçüldü. GGT, gamma-glutamyl grubunun, donör substratından (3-karboksi-4-nitroanilid) 3-karboksi-4-nitroanilin oluşturacak şekilde glisilglisin akseptörüne transferini katalize eder. Absorbans artışının 412 nm'deki hızı(c 16000 için 416 nm) örnekteki GGT ile doğru orantılıdır. Spot idrar ve serum örneklerinde kreatinin düzeyleri Jaffe kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Kreatinin ölçümü için idrar örnekleri otomatik olarak 1:20 oranında seyreltildi. İdrar GGT sonuçları dilüsyonel değişikliklerden etkilenmesini önlemek için idrar kreatinin sonuçlarına bölündü. İdrar GGT düzeyleri IU/mg kreatinin olarak verildi.

İSTATİSTİK

Veriler SPSS 15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerler ortanca (min - max) olarak belirtildi.

Yaşın gruplar arasındaki farkı *Independent T* testi ile diğer sonuçlar normal dağılıma uymadığı için *Mann Whitney U* testi ile değerlendirildi. Evrelere göre test sonuçlarının karşılaştırılması *Kruskal Wallis* testi ile değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı p < 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

KBY hastalarında idrar GGT düzeyleri [27,5 (4-248) IU/mg kreatinin] sağlıklı kişilerin idrar GGT düzeylerinden [71 (8 -184) IU/mg kreatinin] düşüktü (p=0,000). Serum GGT aktivitesi KBY hastalarında [23 (10-85) IU/L] kontrol grubuna [18 (11-78) IU/L] göre yüksekti (p=0,008). İdrar GGT/kreatinin oranı sağlıklı bireylerde (0,046 (0,03-0,07)) KBY hastalarından (0,036 (0-0,67)) yüksekti (p=0,033). KBY hastaları evrelere göre alt gruplara ayrıldı. Buna göre evre I de hiç hasta yokken evre II de 7 hasta, evre III'de 22, Evre IV'de 22 ve Evre V'de 17 KBY hastası vardı. Evrelere göre hastaların GGT sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede evreler arasında serum ve idrar GGT düzeyi açısından önemli farklılık tespit edilmedi.

Hasta grubu cinsiyetlerine göre gruplandı (Tablo 2). Kadın ve erkekler arasında yaş açısından istatistiksel farklılık yoktu (p=0.26). İdrar GGT ve serum GGT düzeyleri erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksekti. Ancak bu yükseklik sınırdan anlamlı idi (sırasıyla p=0.043 ve p=0.05). Kadın ve erkekler arasında idrar GGT/kreatinin (IU/mg kreatinin) değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.79).

Tablo 1. Evrelere göre GGT Düzeyleri

	Serum GGT (IU/L)	İdrar GGT (IU/L)	İdrar GGT / kreatinin (IU/mg)	MDRD
Kontrol (n=33)	18 (11 - 78)	71 (8 - 184)	0,046 (0,03 - 0,07)	99,5 (84 - 135,3)
Evre II (n=7)	23 (10 - 43)	18 (5 - 248)	0,041 (0,02 - 0,067)	64,1 (61,4 - 74,3)
Evre III (n=22)	24,5 (10- 85)	32 (4 - 164)	0,034 (0,014 - 0,1)	39,1 (30,1 - 53,3)
Evre IV (22)	24 (15 - 58)	22 (5 - 87)	0,041 (0,013 - 0,67)	21,2 (15 - 29,4)
Evre V (17)	18 (10 - 69)	40 (11 - 123)	0,027 (0 - 0,3)	9,8 (2,5 - 14,5)

Sonuçlar ortanca (min - max) olarak gösterildi.

Tablo 2. Cinsiyete Göre GGT Düzeyleri

	Serum GGT (IU/L)	p	İdrar GGT (IU/L)	p	İdrar GGT / kreatinin (IU/mg)	p	yaş	p
Erkek (46)	24 (12 – 85)	0.052*	31.5 (5 – 123)	0.043*	0.03 (0.01 – 0.67)	0.79	57 ± 15	0.26
Kadın (22)	20 (10 – 52)		18 (4 – 248)		0.03 (0 – 0.1)		61 ± 18	

Sonuçlar ortanca (min - max) veya ortalama ± standart sapma olarak verildi, * istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

TARTIŞMA

Oksidatif stresin yüzün üzerinde hastalıkta rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10). Önceki çalışmalar kronik böbrek yetmezliği ve oksijen radikalleri ilişkisini de incelemiştir. Reaktif oksijen radikalleri böbrek kortikal ve medullar damarlarının vazokonstriksiyonuna ve sodyum retansiyonuna yol açarak böbrek hasarına neden olur (1). Antioksidan C ve E vitamini desteğinin böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği, böbrek hasarını azalttığı ve tuza bağlı hipertansiyonda arter basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (11). Yapılan bazı çalışmalarda serumda GGT artışının kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabet gibi KBY nedenleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,8). Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında GGT'nin KBY ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Biz çalışmamızda KBY hastalarının hastalık dereceleriyle GGT sonuçları arasında bir ilişki gözlemlenemedik. Ryu ve ark. (1) yaptıkları çalışmada diyabeti ve tansiyon yüksekliği olmayan Koreli erkeklerde GGT ve KBY ilişkisine bakmışlar; serum GGT aktivitesinin artmasının KBY riskini artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada 3 yıl boyunca fabrika çalışanları takip edilmiş ve KBY gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece erkek ve Kore ırkından kişilerin seçilmesi, alkol ve sigara kullanımının dışlanmaması gibi sebepler ve takip çalışması olması nedeni ile bizim çalışmamızdan farklıdır. Başka bir çalışmada Amerika'da yaşayan kişilerde serum GGT aktivitesi ile KBY arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda serum GGT aktivitesi KBY'li hastalarda sağlıklı gruptan yüksekti ancak hasta grubunda evrelere göre serum GGT aktivitesi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Kwiatkowska ve ark. (13) böbrek transplantasyonunda idrarda GGT aktivitesinin greft fonksiyonu ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, greft yetmezliğinde GGT aktivitesinin arttığını tesbit etmişler ve transplantasyondan sonraki 3. ayda intersiyel fibrozis ve tübüler atrofi derecesiyle GGT aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguların böbrek tübülüslerindeki iskemik hasar nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir. Yazarlar tarafından nakil sonrası 3. ayda yükselmiş idrar GGT aktivitesinin greft yetmezliği için prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (13).

Diğer bir çalışmada serum ve idrar GGT aktivitesinin akut böbrek hasarındaki değişimi incelenmiş ve GGT aktivitesinin böbrek hasarı sonrası 4-12 saat içinde arttığı, daha sonra ise hasara rağmen idrar düzeylerinin azaldığı tesbit edilmiştir (9). Üstelik idrar GGT düzeyi ile GFR arasında korelasyon tespit edilememiştir. Bu nedenle idrar GGT düzeylerinin böbrek hasarının ancak çok erken evrelerinde bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (9).

İdrar GGT düzeylerinin artışı ile ilgili farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalarda böbrek hasarında GGT artışının hasar nedeniyle zarar gören tübülüs hücrelerinin mikrovillus membranından idrara salınmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (14). Ayrıca renal hasara bağlı oluşan oksidatif stres durumunda GSH'nin artması adına adaptasyonel olarak artması da söz konusu olabilir (15).

Diğer yandan GSH katabolizması sonucu oluşan sisteinilglisin, çok yüksek aktiviteye sahip en reaktif tiol bileşiklerinden biridir. Bu bileşikler fizyolojik olarak üç değerlikli ferrik demiri iki değerlikli ferröz demire indirger.

Oluşan Fe⁺² fenton reaksiyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. GGT aracılı oksidatif stresin lipid ve proteinlerin oksidasyonu, normal protein fosforilasyonda değişikliğe sebep olduğu ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (15, 16). Hatta deneysel renal iskemi hasarını azaltmada GGT inhibitörünün kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (17).

Cutrin ve ark. (18) sıçanlarda iskemik hasar tedavisinde GGT inhibitörü kullanımını incelemiştir; iskemik organda meydana gelen lipid peroksidasyonu ve morfolojik değişikliklere karşı koruyucu olduğunu tesbit etmişlerdir. Benzer bir çalışmada GGT inhibitörü ile tedavinin sadece akut böbrek hasarında değil aynı zamanda kalp ve damar cerrahisinde meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarını da minimize edebileceğini destekler görüş bildirilmiştir (17).

GGT'nin hücre metabolizmasındaki rolü karmaşıktır: GGT ekstrasellüler redükte GSH'ı katabolize ederek glutamat ve sistenini gliisine metabolize eder ve bu prekürsör aminoasitleri hücre içinde tekrar GSH oluşturmak için kullanarak sürekli 'GSH siklüsü' oluşturur. Böylece GGT en önemli hücre içi antioksidan olan GSH oluşmasına aracılık ettiği için antioksidan enzim olarak değerlendirilebilir (15, 16). Bu görüşe göre hastalıklarda GGT aktivitesi oksidatif stres sonucu deplese olmuş GSH'ı kompanse etmek için artıyor olabilir ve böylece kliniği hafifletmede yardımcı olabilir.

Çalışmamızda bir kısım kısıtlılık mevcuttur. İlk olarak hasta sayısı benzer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda düşüktür. Diğer bir kısıtlılık direkt GFR ölçümü yerine hesaplanmış GFR kullanılmış olmasıdır. GFR plazma kreatinin düzeyi temel alınarak dolaylı olarak ölçülebilir. Bu ölçüm kolay olmakla birlikte GFR'deki küçük değişimleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir ve ancak renal fonksiyonlarda %50'ye varan azalma olduğunda normal değerlerin üzerine çıkabilir. Ve bu ölçüm yöntemiyle KBY hastası olmayan kişilerin GFR tahmininde yanlışlıklar

olduğu tespit edilmiştir (1, 19). Evre I' de hastanın mevcut olmayışı da gözlemlerimizi zayıflatmıştır.

Her ne kadar idrar GGT düzeylerinin akut böbrek yetmezliğinin erken döneminde arttığı belirlenmişse de zamana bağlı olarak azaldığı ve bu nedenle sadece erken dönemde ölçümün bilgi verici olduğu bulunmuştur. KBY de hasar çok fazla olmakta ve bazen yıllar almaktadır. Çalışmamızda KBY'li hastalarda idrar GGT aktivitesinin sağlıklı olgulardan düşük olmasının nedeni hastalarda GGT'nin salgılanacağı hücrelerin hasara bağlı olarak azalması olabilir. Ayrıca KBY evreleri ile serum ve idrar GGT düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilemediği için KBY'nin izlenmesinde idrar GGT düzeyleri bilgi verici değildir.

KAYNAKLAR

1. Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem.* 2007 Jan;53(1):71-7.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
3. 3.U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://http://www.usrds.org/atlas05.aspx>).
4. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. *The Turkish Nephrology, Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;16:1-170
5. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000 Dec;46(12):2027-49.
6. Yılmaz MI, Turgut F, Kanbay M, Sağlam M, Sonmez A, Yaman H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013 Aug;45(4):1071-8.
7. Sun K, Li F, Lin D, Qi Y, Xu M, Li N, et al. Serum gamma -glutamyl transferase is associated with albuminuria: a population-based study. *PLoS One.* 2014 Dec 11;9(12):e114970.
8. Teppala S, Shankar A, Li J, Wong TY, Ducatman A. Association between serum gamma-glutamyl transferase and chronic kidney disease among US adults. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(1):1-6.
9. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Care.* 2014 Nov 4;18(6):601.
10. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.

11. Tian N, Thrasher KD, Gundy PD, Hughson MD, Manning RD Jr. Antioxidant treatment prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2005 May;45(5):934-9.
12. Park WY, Koh ES, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, et al. Serum Gamma Glutamyltransferase Levels Predict Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015 Sep 16;10(9).
13. Kwiatkowska E, Domański L, Bober J, Safranow K, Pawlik A, Kwiatkowski S, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase as the marker of kidney graft function. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Nov-Dec;23(6):947-52.
14. De Carvalho JA, Piva SJ, Hausen BS, Bochi GV, Kaefer M, Coelho AC, et al. Assessment of urinary-gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase for diagnosis of diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2011 Jul 15;412(15-16).
15. Lee DH, Gross MD, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a biomarker of xenobiotics, which are conjugated by glutathione? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):e26-8.
16. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res*. 2004 Jun;38(6):535-9.
17. Yamamoto S, Watanabe B, Hiratake J, Tanaka R, Ohkita M, Matsumura Y. Preventive effect of GGsTop, a novel and selective γ -glutamyl transpeptidase inhibitor, on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Dec;339(3):945-51.
18. Cutrín JC, Zingaro B, Camandola S, Boveris A, Pompella A, Poli G. Contribution of gamma glutamyl transpeptidase to oxidative damage of ischemic rat kidney. *Kidney Int*. 2000 Feb;57(2):526-33.
19. Sawyer WT, Canaday BR, Poe TE, Webb CE, Porter RS, Gal P, et al. A multicenter evaluation of variables affecting the predictability of creatinine clearance. *Am J Clin Pathol*. 1982 Dec;78(6):832-8.

Yazışma adresi:

Mahmut Şenyurt
 Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
 Tıbbi Biyokimya, Erzurum
 E-mail: mahmutsenyurt@gmail.com
