

■ Orijinal Makale

Serum gamma glutamiltransferaz seviyesi stabil koroner arter hastalarında koroner kollateral dolaşımın belirleyicisi olabilir mi?

Could serum gamma glutamyltransferase level be a predictor of coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease?

Sebahat Tekeli Şengül* , Betül Banu Karasu , Erol Kalender , Özcan Özeke 

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yüksek serum gamma glutamiltransferaz (GGT) seviyelerinin koroner arter hastalığı olan bireylerde ve akut koroner sendromlarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koroner kollateral gelişimi dokuyu hipoksiye karşı koruyan çok önemli bir mekanizmadır. Bu çalışmada GGT seviyeleri ile koroner kollateral dolaşım (KKD) arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya koroner anjiyografi (KAG) uygulanan ve en az bir major epikardiyal koroner arterinde %95 ve üzerinde darlık saptanan 216 hasta (176 erkek, ort yaş 62,8±9,6) geriye dönük olarak dahil edildi. KKD Rentrop skorlama sistemi kullanılarak derecelendirildi. Az gelişmiş KKD grubuna rentrop 0-1 kollateral dolaşımı olan, iyi gelişmiş KKD grubuna rentrop 2-3 kollateral dolaşımı olan hastalar alındı.

Bulgular: Seksen (55 erkek, ort yaş 62,6±9,2 yıl) hasta az gelişmiş KKD grubunu; 136 (92 erkek, ort yaş 62,9±9,8 yıl) hasta ise iyi gelişmiş KKD grubunu oluşturdu. İki grup yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri, ilaç kullanımı ve sigara içiciliği açısından benzer bulundu. Serum GGT seviyeleri ile koroner kollateral gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gensini skoruyla belirlenen koroner arter hastalığı yaygınlığı (45±46 vs. 91±35, p<0.001) ve tutulan damar sayısı iyi koroner kollateral gelişimiyle ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tutulan damar sayısının (OR=0.98, p<0.001) koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı.

Sonuç: Tutulan damar sayısı ve gensini skoru ile koroner kollateral gelişimi arasında belirgin ilişki saptanırken, serum GGT düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: koroner arter hastalığı; koroner kollateral dolaşım; gamma glutamiltransferaz

Sorumlu Yazar*: Sebahat Tekeli Şengül, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ulucanlar cad. 06340 Altındağ, Ankara e-posta: dr.sebahattekel@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6010-1319

Doi: 10.18663/tjcl.1034014

Geliş Tarihi: 08.12.2021 Kabul Tarihi: 26.09.2022

Yazıyı 2013 yılında uzmanlık tezi olarak hazırladım. 13-16 Mart 2014 tarihlerinde düzenlenen 10. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresinde Poster bildirisi olarak sunuldu ve özet metni The American Journal of Cardiology VOLUME 113, ISSUE 7, SUPPLEMENT, S110-S111, sayısında yayınlandı.

Abstract

Aim: Elevated GGT level has been associated with poor outcome in coronary artery disease (CAD) and acute coronary syndrome. Coronary collateral circulation (CCC) plays an important role to protect the tissue against hypoxia. We aimed to evaluate the association between GGT levels and development of CCC, in patients with stable CAD.

Material and Methods: In total, 216 consecutive patients who underwent coronary angiography procedure and had documented $\geq 95\%$ degree of diameter stenosis in at least one major epicardial coronary artery were investigated retrospectively. The CCC was graded according to the Rentrop scoring system. The poor CCC group included patients with rentrop 0-1 CCC, and the good CCC group included rentrop 2-3 CCC.

Results: According to the Rentrop classification 136 patients (92 male, mean age $62,9 \pm 9,8$ years) had a good CCC and 80 patients (55 male, mean age $62,6 \pm 9,2$ years) had a poor CCC. The two groups were similar with respect to age, sex, risk factors, medications and smoking. There was no difference between the two groups in terms of serum GGT levels and CCC. The gensini scores (45 ± 46 vs. 91 ± 35 , $p < 0.001$) and the number of diseased coronary arteries were associated with high collateralization. In multivariate logistic regression model, the number of diseased coronary arteries (OR=0.98, $p < 0.001$) was found to be the independent predictor of good CCC.

Conclusion: Number of diseased coronary arteries and the Gensini score were found positively correlated with CCC, but no corelation was found between CCC and GGT levels in CAD.

Keywords: coronary artery disease; coronary collateral circulation; gamma-glutamyl transferase

Giriş

Kollateral damarların gelişimi hipoksi veya iskemiye miyokardiyal dokunun fizyolojik bir yanıtıdır, böylece dokuya kan akımı sağlanmış olur. Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bazı koroner arter hastalarında koroner damarlarda ciddi tıkanıklık olmasına rağmen kollaterallerin gelişmemesi ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında kollateral gelişimi açısından büyük farklılıklar olması kollateral gelişimine birden çok faktörün katkıda bulunduğunu düşündürmektedir [1]. Bu farklığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir.

Serolojik biyobelirteçlerle ilgili birçok araştırmanın yapılmasının ardından çok sayıda biyobelirteç hastalık teşhisinde ve prognoz takibinde kullanılmaya başlanmıştır [2,3]. Koroner kollateral dolaşım durumunu tahmin etmek için kolay ve kullanışlı bir biyobelirteç arayışı bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Şimdiye kadar koroner kollateral varlığı anjiyografik derecelendirme ile yapılmaktaydı. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar bir dizi inflamatuvar (trombosit-lenfosit oranı, C-reaktif protein, endokan, serum tiroid hormonu) ve anjiyografik biyobelirtecin (endotelin-1, vasküler endotelial büyüme faktörü, omentin-1, iskemi modifiye albumin, Pleiotrofin) koroner kollateral dolaşım hakkında bilgi verebileceğini gösterdi [4-9].

Serum gamma glutamiltransferaz (GGT) bir taraftan hepatobilyer hastalıkların hassas bir belirteçidir diğer taraftan proinflamatuvar bir protein olarak görev yapmaktadır. GGT'nin karaciğer ve akciğer gibi dokularda yüksek oksijen radikallerine yanıt olarak yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca GGT'nin dokulardaki seviyesi glutasyon ve diğer antioksidanlarla negatif korelasyon göstermektedir [10]. Çeşitli kardiyolojik hastalıklar ve serum GGT düzeyleri arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Yapılmış çalışmalar, serum GGT düzeylerinin çeşitli kardiyak durumlarda hastanın klinik sonucunu tahmin etmede anlamlı bir rolü olabileceğini göstermiştir. Ancak GGT'nin koroner olayları nasıl etkilediğinin ayrıntılı işlevsel mekanizmaları halen daha tam anlaşılammıştır ve koroner kollateral dolaşım durumunu tahmin etmek için kullanılıp kullanılmayacağı belirsizdir [11].

Bu nedenle biz de çalışmamızda koroner kollateral gelişimini tespit etmede ucuz ve kolay değerlendirilebilen bir inflamasyon belirteci olan GGT'nin yararlı olup olmayacağını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hasta popülasyonu

Bu çalışma Şubat 2011 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden ve koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan 4.970 hastadan koroner arter hastalığı

tespit edilen ve üç majör koroner epikardiyal arterden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)] en az birinde >%95 ve üzerinde darlık saptanan 970 hastadan 216'sı çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, sigara içiciliği ve kullandığı ilaçlar hastane kayıtlarından tespit edildi. Son 3 ay içinde geçirilmiş akut miyokart enfarktüsü, klinik olarak stabil olmayan akut koroner sendrom ve geçirilmiş koroner bypass operasyonu olanlar; inflamatuvar ve/veya ciddi sistemik hastalığı, aktif hepatobiliyer hastalığı olan hastalar ve alkol kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar testleri ve GGT

Hastalara koroner anjiyografi öncesi rutin olarak yapılan tetkikler (tam kan sayımı, biyokimya, lipit profili) bazal parametreler olarak alınmıştır. Serum GGT aktivitesi 37 °C'de enzimatik kolorimetrik testle ölçüldü (Roche/Hitachi analizörü, Mannheim, Almanya) ve L-gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid substrat olarak kullanıldı. Laboratuvarımızda sağlıklı bireylerde serum GGT aktivitesi için normal referans aralığı 8-61 U/l idi.

Açlık kan şekeri iki kez 126 mg/dl'nin üzerinde saptanan veya daha önceden diyabet tanısı almış olan ve oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alan hastalar diyabet grubu olarak tanımlanmıştır. Kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri olan veya halen antihipertansif tedavi almakta olan hastalar hipertansiyon hastası olarak değerlendirilmiştir. Total kolesterol >200 mg/dl olan ve/veya hiperlipidemi hikayesi nedeniyle statin kullanan hastalar dislipidemik olarak değerlendirilmiştir. Unstabil angina, stabil angina pectoris, akut miyokart enfarktüsü ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tanımlamaları Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin son yayınladığı kılavuzlara göre yapıldı.

Koroner aniyografi ve koroner kollateral dolaşımın (KKD) değerlendirilmesi

Bütün koroner anjiyografiler, Seldinger tekniği kullanılarak femoral arter yolu ile yapıldı. En az bir majör koroner epikardiyal damarında >%95 ve üzerinde darlık saptanan hastalarda KKD Rentrop sınıflamasına göre yapıldı [12]. Rentrop sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede; Rentrop 0: Kollateral dolum yok, Rentrop 1: Çok zayıf olarak kollateral akım görülür ancak epikardiyal arterler dolmaz, Rentrop 2: Parsiyel perfüzyon. Epikardiyal arterler kontrast madde alır fakat tam dolmaz, Rentrop 3: Tam perfüzyon. Kontrast madde epikardiyal damarları tam doldurur. Rentrop 0 ve 1 kollateralleri olanlar "az gelişmiş kollateralleri olanlar" ve Rentrop 2 ve 3 kollateralleri

olanlar da "iyi gelişmiş kollateralleri olanlar" olarak iki grupta sınıflandırıldı. Kollateral dolaşım, hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini bilmeyen 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arter hastalığı yaygınlığı Gensini skoruyla belirlendi [13]. Tutulan damar sayısı 1, 2 veya 3 damar hastalığı olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Rentrop skoru ve laboratuvar ölçümleriyle GGT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda kötü kollateral gelişimi üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza yaşları 35 ile 87 arasında ve yaş ortalamaları $62,8 \pm 9,6$ olan, 69'u kadın (%31,9), 147'si erkek (%68,1) olmak üzere toplam 216 hasta alındı. Seksen hasta az gelişmiş KKD grubunu, 136 hasta ise iyi gelişmiş KKD grubunu oluşturdu. İki grup arasında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve sigara kullanımı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gruplara göre hastaların ilaç kullanım oranları arasında fark saptanmadı. Açlık kan şekeri, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit seviyeleri gruplar arasında benzer bulundu ($p > 0,05$). GGT seviyeleri ile KKD arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gruplara göre demografik ve klinik özellikleri; kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri; kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Rentrop klasifikasyonu		p değeri
	Az gelişmiş KKD (n=80)	İyi gelişmiş KKD (n=136)	
Klinik özellikler			
Yaş (yıl)	62.6±9.2	62.9±9.8	0.812
Cinsiyet (Kadın)	25(%31.3)	44(%32.4)	
HT	45(%56.3)	71(%52.2)	0.565
DM	36(%45.0)	64(%47.1)	0.769
Sigara	19(%23.8)	47(%34.6)	0.096
Hiperlipidemi	45(%56.3)	85(%62.5)	0.365
Laboratuvar bulguları			
Glukoz(mg/dl)	132.6±54.60	136.4±82.68	0.911
Kreatin (mg/dl)	0.9±0.28	1.0±0.41	0.056
TC(mg/dl)	193.1±48.6	197.2±46.22	0.534
LDL(mg/dl)	117.3±43.75	122.8±39.73	0.342
HDL(mg/dl)	40,5±11.8	41.8±11.11	0.345
GGT(U/L)	27.4±15.79	27.4±14.23	0.989
Ürik asit (mg/dl)	5.8±1.67	5.8±1.68	0.888
Hb(gr/dl)	14.0±1.60	14.4±1.75	0.145
MPV	8.5±0.84	8.6±0.97	0.113
Kullanılan kardiyolojik ilaçlar			
ACE İnhibitörü	27 (%33,8)	50 (%36,8)	0,655 ^a
ARB	11 (%13,8)	14 (%10,3)	0,443 ^a
Beta Bloker	38 (%47,5)	62 (%45,6)	0,786 ^a
Statin	30 (%37,5)	42 (%30,9)	0,319 ^a
Spiranolakton	3 (%3,8)	9 (%6,6)	0,542 ^b
CCB	8 (%10,1)	19 (%14,0)	0,412 ^a
ASA	38 (%47,5)	71 (%52,2)	0,504 ^a

Veriler, ortalama ± SD, medyan 25. ve 75. persentil veya hasta sayısı (%) olarak rapor edildi. İstatistiksel analiz a: Pearson'un Ki-Kare testi, b: Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile yapıldı. ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; ASA: Asetil salisilik asit; CCB: Kalsiyum kanal blokeri; DM: Diabetes mellitus; GGT: Gama glutamil tranferaz; Hb: Hemoglobin, HT: Hipertansiyon; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, KKD: Koroner kollateral dolaşım LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; MPV:Ortalama trombosit hacmi; TC: Toplam kolesterol; TG: Trigliserit.

Hastalar tutulan koroner arter sayısına göre gruplandırıldığında tek damar hastalığı olan 60, iki damar hastalığı olan 72 ve çok damar hastalığı olan 84 hasta vardı. Bu üç grup koroner kollateral gelişimi açısından karşılaştırıldığında iki damar hastalığı olanlarda koroner kollateral gelişimi, tek damar hastalığı olanlardan fazla ($p<0.05$); üç damar hastalığı olanlarda koroner kollateral gelişimi iki damar hastalığı olanlardan fazla saptandı ($p<0.05$). Koroner arter hastalığı yaygınlığı Gensini skoruyla hesaplandı. Gensini skoruyla koroner kollateral gelişimi arasında pozitif korelasyon saptandı (45 ± 46 vs. 91 ± 35 , $p<0.001$). Hastaların anjiyografik bulguları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,25$ olarak saptanan yaş, tutulan damar sayısı, sigara kullanımı, Gensini skoru, hemoglobin ve kreatinin aday risk faktörleri olarak

çoklu değişkenli modele dahil edildi. Bakılan COX regresyon analizinde tutulan damar sayısının koroner kollateral gelişiminin öngörücüsü olduğu saptandı ($OR=0.98$, $p<0.001$). Stabil koroner arter hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımın bağımsız öngörücüleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Anjiyografik bulgular

Değişkenler	Koroner kollateral dolaşım		p değeri
	Az gelişmiş KKD	İyi gelişmiş KKD	
Rentrop sınıflandırması			
Rentrop 0	22(%10,2)	-	
1	58(%26,9)	-	
2	-	82(%38)	
3	-	54(%25)	
Tutulan damar sayısı			
1 damar	33 (%41,3)	27 (%19,9)	$<0,001^a$
2 damar	31 (%38,8)	51 (%37,5)	
3 damar	16 (%20,0)	58 (%42,6)	
Gensini skoru	43,5 (14-115)	59,5 (22-165)	$<0,001^b$

KKD: Koroner kollateral dolaşım a: Pearson'un Ki-Kare testi, b: Mann Whitney U testi.

Tablo 3. Stabil koroner arter hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımın bağımsız öngörücüleri

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş≥65 yıl	1,648	0,872	3,115	0,124
Sigara Öyküsü	1,905	0,937	3,874	0,075
Tutulan Damar	1,718	1,111	2,657	0,015
Gensini	1,012	0,999	1,026	0,064
Kreatinin	1,367	0,561	3,331	0,492
Hb	1,143	0,952	1,373	0,150
MPV	1,348	0,963	1,887	0,082

Hb: hemoglobin, MPV: Ortalama trombosit hacmi

Tartışma

Çalışmamızda serum GGT düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmazken, koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığı arttıkça koroner kollateral gelişiminin arttığı tespit edildi.

Koroner kollateral gelişimi koroner arter hastalarında prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biridir. KAH'lı hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım; enfarktüs boyutunun sınırlandırılması, sol ventrikül fonksiyonunun korunması ve mortalitenin azalmasıyla ilişkilidir [1,14]. Koroner kollateral oluşumunu; koroner arter darlığının şiddeti ve süresi, endotelial disfonksiyon, endojen araçlar, HT, DM, HL, sigara içimi ve ilaç kullanımı gibi birçok faktör etkiler [1,6]. Anjiyogenezdeki endojen biyomediyatörler; vasküler endotelial büyüme faktörü, tümör nekroz faktör alfa ve beta, fibroblast büyüme faktörü, nitrik oksit, inflamatuvar belirteçler ve nörohumoral faktörlerdir. Ayrıca miyeloperoksidaz gibi proinflamatuvar enzimler koroner kollateral oluşumunu artırır [1,6,8].

Serolojik biyobelirteçlerin tanı, tedavi ve prognozu belirlemede önemi her geçen gün artmaktadır. Çeşitli kardiyolojik hastalıklar ve serum GGT düzeyleri arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma yapılmıştır. GGT bir taraftan hepatobiliyer hastalıkların hassas bir belirteciyken, diğer taraftan glutasyon metabolizmasıyla bağlantısı nedeniyle oksidatif stres belirteci olarak görev yapmaktadır [4]. Ayrıca LDL kolesterol oksidasyonunda indirekt olarak rol aldığı için proaterojenik bir enzim olarak kabul edilmektedir [15,16].

GGT kolay ölçülen, ucuz bir testtir, ancak serum GGT düzeyleri dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom gibi koroner arter hastalığı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve serum düzeyi birçok durumdan etkilenebilmektedir. Lee ve ark. yaptığı Framingham Heart Study GGT'nin yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek kan basıncı, yüksek serum glukoz, trigliserit ve LDL seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [17]. Üst referans aralığında GGT'nin, metabolik sendrom için güçlü ve bağımsız bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından düzeltme yapıldıktan sonra yüksek GGT seviyeleri kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde %18 ve KVH'lara bağlı ölüm riskinde %26'lık bir artışla ilişkili bulunmuştur. En yüksek GGT seviyesine sahip olan hastalarda KVH riskinde %67'lik bir artış saptanmıştır [17]. Bu çalışma dolaşımında artmış GGT aktivitesinin metabolik sendrom başlangıcını, KVH olay riskini ve mortaliteyi öngördürebilecek bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir [17].

GGT'nin KVH ve mortalite riski ile ilişkisine ilişkin epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar şöyle özetlenebilir; ilk olarak yüksek GGT seviyeleri kardiyovasküler olay, inme, KVH'a bağlı ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini gençlerde daha belirgin olmak üzere artırır. İkincisi yüksek GGT seviyelerinin kardiyometabolik risk faktörleri olan HT, HL, DM ve metabolik sendrom ile arasında güçlü bir ilişki vardır. Ancak yüksek GGT aktivitesi ile akut iskemik olaylar, özellikle akut miyokard enfarktüsü riski arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut kanıtlar tutarlı değildir [18].

Koroner kollateral gelişiminde biyobelirteç olarak GGT'nin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Ancak çalışmaların büyük kısmı akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılmıştır [7,16,19]. Akut koroner sendrom oksidasyon ve inflamasyonun çok önemli role sahip olduğu bir süreçtir. İnflamasyon ateroskleroz, aterosklerotik plak oluşumu ve pıhtı oluşumunda rol oynayan başlıca etkidir. Akut koroner sendromlarda GGT seviyelerinin yükselmesi beklenen bir durumdur [19]. Koroner kollateral gelişiminde en önemli faktörlerden biri tıkanıklık geliştikten sonra geçen süredir

[1,3,4]. Ancak bunun tespiti kolay olmamaktadır. Bizim çalışmamızda da tıkanıklık geliştikten sonra geçen süre bilinmiyordu. AKS hastalarında kollateral gelişimi için yeterli süre bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda KVH risk faktörleri olan ve GGT seviyelerini etkileyen diğer klinik durumların göz önünde bulundurulmaması GGT seviyelerindeki yüksekliği yanlış değerlendirmeye neden olmuş olabilir. Yine koroner arter hastalığı risk faktörlerinden sigara içiciliği ve alkol tüketimi serum GGT düzeylerini etkilemektedir [16]. Çalışmamızda DM, HT, HL ve sigara içiciliği açısından gruplar arasında fark yoktu.

Koroner kollateral gelişiminde en fazla rol oynayan faktörlerden biri de hiç tartışmasız koroner arter hastalığı yaygınlığıdır [4]. Serum GGT düzeyinin koroner arter hastalığı yükü arttıkça artması iyi kollateral gelişen hastalarda daha yüksek saptanmasına neden olabilir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, kollateral oluşumu esas olarak koroner arter hastalığı ciddiyeti ile bağlantılıdır. [1,3,4]. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı ciddiyeti ve tutulan damar sayısı ile iyi kollateral gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tutulan damar sayısı ve koroner arter hastalığı ciddiyetinin iyi kollateral gelişiminde bağımsız rolü olduğu saptandı.

Geniş epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen birçok veri, yüksek GGT aktivitesinin KVH, KAH, HT, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve KVH ile ilişkili mortalite ile ilişkisinin varlığını kuvvetle göstermektedir [20]. GGT kardiyovasküler riskin belirlemede Vasan kriterlerini karşılamaktadır [21] ancak GGT'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve karaciğer hastalığı ile olan karmaşık ilişkisi, GGT'nin KVH patofizyolojisinde doğrudan rolü var mı yoksa GGT ve KVH ilişkisindeki nedensellik ile mi ilgili olduğu sorusunu akla getirmektedir. Son veriler, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine GGT eklenmesinin KVH veya KVH ile ilişkili mortalite için risk tahminini iyileştirmede ileri sürmüştür [22-24]. Bu aşamada GGT'nin KVH'ların patofizyolojisinde doğrudan rolü olup olmadığı veya birlikte var olan KVH risk faktörlerinin veya komorbiditelerin bir epifenomeni olup olmadığı sorusu halen daha cevaplanamamıştır. GGT'nin KVH ile ilişkili olarak bilinen kardiyometabolik risk faktörleri tarafından sağlanan bilgilere ek fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için spesifik ayrı testlerin kullanıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır; tüm kohortu yansıtmamaktadır. Ayrıca koroner kolateral gelişimini

değerlendirmek için sadece koroner anjiyografiyi kullandık bu da değerlendirmede yanılmaya neden olmuş olabilir. Koroner kollateral damarların intravasküler yöntemlerle değerlendirilmesi ve çaplarının ölçülmesi fonksiyonları hakkında daha güvenilir bilgi verebilir. Hastalardaki koroner arter tıkanıklığının süresini bilmiyorduk. Son olarak çalışmamızda hastaların VKİ' larının hesaplanmaması ve buna göre düzeltme yapılmaması sonuçların güvenilirliğini etkilemiş olabilir.

Sonuç

Koroner kollateral gelişimi dokuyu hipoksiye karşı koruyan önemli bir mekanizmadır. Bu nedenle koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörlerin bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda koroner kollateral gelişimiyle serum GGT düzeyleri arasındaki ilişki saptanmazken, tutulan damar sayısının koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.

Mali Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Teşekkür

Dr. Hatice Şaşmaz ve Dr. Ahmet Temizhan'a çalışmamıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/ Planlama

STŞ, HŞ. Veri toplama/İşleme: STŞ, EK. Veri analizi ve yorumlama: STŞ, BBK. Literatür taraması: STŞ, BBK. Yazım: STŞ. Gözden geçirme ve düzeltme: STŞ, BBK. Danışmanlık: HŞ, ÖÖ, AT.

Kaynaklar

1. Sincer I, Mansiroglu AK, Erdal E, Cosgun M, Aktas G, Gunes Y. Could platelet distribution width predict coronary collateral development in stable coronary artery disease? North Clin Istanb. 2020;7(2):112-117.
2. Lee DH, Pei CZ, Song JY, et al. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2019;1867(3):219-226.
3. Han K, Lu Q, Zhu WJ, Wang TZ, Du Y, Bai L. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(21):9582-9589.
4. Zhou JP, Tong XY, Zhu LP, et al. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation. J Atheroscler Thromb. 2017;24(9):940-948.
5. Ballı M, Çetin M, Taşolar H, et al. The relationship between serum thyroid hormone levels, subclinical hypothyroidism, and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(2):130-136.
6. Gök M, Kundi H, Kızıltunç E, Topcuoglu C, Ornek E. The relationship between ischaemia-modified albumin and good coronary collateral circulation. Kardiol Pol. 2018;76(2):370-375.
7. Akdag S, Akyol A, Asker M, Ozturk F, Gumrukcuoglu HA. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2016;12(3):224-230.
8. Gok M, Kundi H, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Ornek E. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study. Angiology. 2018;69(1):43-48.
9. Türker Duyuler P, Duyuler S, Gök M, Kundi H, Topcuoğlu C, Güray Ü. Pleiotrophin levels are associated with improved coronary collateral circulation. Coron Artery Dis. 2018;29(1):68-73.
10. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? Free Radic Res. 2004;38(6):535-539.
11. Huang Y, Luo J, Liu X, et al. Gamma-Glutamyltransferase and Risk of Acute Coronary Syndrome in Young Chinese Patients: A Case-Control Study. Dis Markers. 2018;2018:2429160.
12. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. Am J Cardiol. 1988;61(10):677-684.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.
14. You XD, Jin JL, Zhang H, et al. Lipoprotein(a) as a marker for predicting coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction. Per Med. 2020;17(1):67-78.
15. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. Prev Cardiol. 2010;13(1):36-41.
16. Li X, Bu S, Dong B, et al. The predictive values of GGT and Hcy in the risk stratifications and prognoses of NSTEMI-ACS patients. Am J Transl Res. 2021;13(8):9269-9277.
17. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(1):127-133.



18. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):481.
19. Demirtaş K, Yayla Ç, Sade LE, et al. Platelet Membrane Γ -Glutamyl Transferase-Specific Activity and the Clinical Course of Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019;70(2):166-173.
20. Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Serum γ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(4):842-848
21. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113(19):2335-2362.
22. Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2016;452:155-160.
23. Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol.* 2012;57(5):1083-1089.
24. Kunutsor SK, Bakker SJ, Kootstra-Ros JE, Gansevoort RT, Dullaart RP. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):356-364.