

Klinik Araştırma

Serum Gama Glutamil Transferaz Enzimi ile Ferritin Düzeyleri ve Koroner Mikrovasküler Fonksiyon İlişkisi

Dr. Ezgi POLAT*, Dr. Özgür ÇİFTÇİ*, Dr. Mustafa ÇALIŞKAN**, Dr. Hakan GÜLLÜ*, Dr. Zuhale ÇALIŞKAN***, Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU*

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

** Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Çalışmamızda, sağlıklı gönüllülerde gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri ve bozulmuş koroner akım rezervi (KAR) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu ilişkinin serum demir ve ferritin düzeyleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya koroner arter hastalığı ya da kardiyovasküler risk faktörü olmayan 106 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar düşük ve yüksek GGT düzeylerine göre 2'ye ayrıldı. Zirve diyastolik koroner akım, distal sol ön inen koroner arterden dipiridamol infüzyonu öncesi ve sonrasında transtorasik nabız dalga Doppler ile ölçüldü ve hiperemik zirve diyastolik hızın başlangıç zirve diyastolik hızı oranı koroner akım rezervi olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda GGT düzeyleri KAR ile ters ve anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Yüksek ve düşük GGT gruplarında bazal sistolik ve diyastolik koroner akım hızları arasında belirgin fark görülmezken düşük GGT grubunda hiperemik diyastolik akım ($p=0,002$) ve KAR ($p<0,001$) yüksek GGT grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Hastalar GGT düzeylerine göre çeyrek dilimlere ayrıldığında, GGT düzeyleri arttıkça KAR'ın giderek düştüğü izlendi ($2,95\pm0,51$, $2,73\pm0,44$, $2,47\pm0,36$, $2,28\pm0,38$ 1. çeyrek dilimden 4. çeyrek dilime kadar, sırasıyla). ROC analizinde, GGT düzeyi düşük KAR için belirleyici olarak bulundu ($p=0,004$). KAR serum ferritin düzeyleri ($p<0,001$) ile de anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Sonuç: Sağlıklı gönüllülerde GGT bozulmuş KAR için belirleyicidir. Yüksek GGT düzeylerinde KAR bozulmaktadır. Artan GGT düzeyleri (sınır değer 23U/L) koroner mikrovasküler işlev bozukluğu ile bağımsız olarak ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Gama-glutamil transferaz, Ferritin ve koroner akım rezervi

Association Between Serum Gamma -Glutamyltransferase- Ferritin Levels and Coronary Microvascular Function

Summary

Aim: We aimed to evaluate the relationship between Gamma -Glutamyltransferase (GGT) levels and coronary flow reserve (CFR) impairment and to examine its relationship with serum iron and ferritin in normal individuals.

Material and Method: One hundred and six persons were randomly selected from healthy volunteers without documented coronary artery disease or cardiovascular risk factors. All participants divided into low and high GGT level groups. Peak diastolic coronary flow velocities were measured in the left anterior descending artery by pulsed wave Doppler at the baseline and after dipyrindamole infusion, and CFR was calculated as the ratio of hyperemic to baseline velocities.

Results: We found that GGT levels were inversely and significantly correlated with CFR. Although, there was not a significant difference with regard to baseline systolic and diastolic coronary flow velocity in patients with high and low GGT groups, hyperemic diastolic flow ($p=0.002$) and CFR ($p<0.001$) were significantly greater in the low GGT group than high GGT group. After dividing the subjects into quartile-based GGT concentrations (25th, 50th and 75th percentiles), CFR decreased progressively with higher GGT levels (2.95 ± 0.51 , 2.73 ± 0.44 , 2.47 ± 0.36 , 2.28 ± 0.38 from quartiles 1 to 4, respectively). GGT levels were found to be predictive of low CFR via the ROC curve ($p=0.004$). CFR was also correlated with serum ferritin levels ($p<0.001$).

Conclusion: GGT is a predictor of impaired CFR in healthy volunteers. We demonstrated that increased GGT levels (cut-off value 23U/L) are associated independently with coronary microvascular dysfunction. CFR was also well correlated with serum ferritin levels.

Key Words: Gamma-glutamyl transferase, Ferritin and coronary flow reserve

Giriş

Gama glutamil transferaz serumda ve birçok hücre tipinin yüzeyinde bulunan, glutatyonun hücre dışında yıkımından sorumlu olan enzimdir ve memeli hücrelerinin en önemli antioksidanıdır.

Gama glutamil transferaz enziminin kardiyovasküler hastalıklardaki (KVH) rolü günümüz bilgilerine göre daha karmaşık olabilir.¹ GGT; koroner, karotis ve serebral aterosklerotik plaklarda histokimyasal olarak saptanan katalitik olarak aktif bir enzimdir ve bu bölgelerde oluşan muhtemel pro-oksidan etkilere sahiptir.^{2,3} Ayrıca transferrin, ferritin ya da serbest demir gibi demir depolayan proteinlerde muhafaza edildiği ve plak yapısında yeterli konsantrasyonlarda bulunduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.²

Normal aralıkta ölçülen serum GGT düzeyleri ve birçok kardiyovasküler risk faktörü ve/veya olay arasındaki ilişki, oksidatif stresle ilişkili mekanizmalarla açıklanabilmektedir.⁴ Epidemiyolojik kanıtlar, serum GGT'nin gelecekte oluşabilecek koroner kalp hastalıkları (KKH), inme, hipertansiyon, diabetes mellitus ve tüm nedenlere bağlı ölümler için belirleyici olduğunu göstermektedir.⁵⁻⁷ Bununla beraber serum GGT düzeylerinin koroner mikrovasküler fonksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir.

Bozulmuş endotel fonksiyonları ve azalmış koroner akım rezervinin (KAR), koroner mikrovasküler fonksiyonları yansıtır, ateroskleroz ve koroner arter hastalığının erken göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{8,9}

Koroner akım rezerv ölçümü hem epikardiyal koroner arterleri hem de mikrovasküler koroner akım bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır.

Biz bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde serum GGT düzeyinin bozulmuş KAR ile bağımsız olarak ilişkili olup olmadığını ve bu ilişkinin serum demir ve ferritin düzeyi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya hastane personelinden ve/veya sağlıklı gönüllülerden 170 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-55 yaş arasında olma, herhangi bir koroner risk faktörüne sahip olmama ve kadın katılımcılar için düzenli menstrüel siklusla sahip olma olarak belirlendi. Tüm katılımcıların son 3 ay içinde en az 3 kez serum GGT düzeylerine bakıldı ve ortalamaları alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise herhangi bir kapak hastalığı ya da doğumsal kalp hastalığı, miyokardiyal enfaktüs öyküsü, normal sinüs ritminde olmama, hipo- ya da hipertiroidizm, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, kor pulmonale ya da ailede KVH öyküsü varlığı olarak belirlendi.

Ayrıca kollajen doku hastalığı ve hemolitik hastalıklar gibi kronik sistemik hastalığı olanlar ve kronik organ hastalıkları bulunanlar (hepatik ve renal hastalığı olanlar) ile KAR'ı bozabilecek diabetes mellitus (DM, açlık plazma glikoz değerinin haftanın 3 farklı günündeki ölçümünün >126 mg/dL [7,0 mmol/L] olması) ya da bozulmuş glikoz tolerans testine sahip olan kişiler (75 gr oral glikoz yükleme testinde 2. saat kontrol kan glikoz değerinin >140 mg/dL [7,8 mmol/L] ölçülmesi) ya da hipertrofik kardiyomiyopati hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca trigliserid düzeyleri >400 mg/dL olanlar, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol değerleri <30 mg/dL olanlar, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol değerleri >160 mg/dL olanlar, vücut yüzey alanı (VYA) >35 kg/m² olanlar ya da sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) erkeklerde ≥ 125 g/m², kadınlarda ≥ 110 g/m² olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sigara içenler, alkol kullananlar, herhangi bir vazodilatör ilaç kullananlar, elektrokardiyografilerinde miyokard iskemisini gösteren ST ya da T dalga değişikliği ya da Q dalgası varlığı veya sol dal bloğu tespit edilenler de çalışmaya alınmadı.

Sigaranın KAR'ı bozabileceği ve sonuçları etkileyebileceğinden dolayı aktif sigara içen 24 kişi çalışma dışında bırakıldı.

Ayrıca 12 katılımcıyı, karaciğer testlerinde yükseklik saptanması (aspartat amino transferaz [AST] >50 IU/mL ve alanin aminotransferaz [ALT] >42 IU/mL) ve yüksek GGT değerleri nedeni ile 8 katılımcıyı düşük GGT değerleri nedeniyle, 14 hastayı serum glikoz değerlerinin >105 mg/dL olması sebebi ile 7 kişiyi de sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle (erkeklerde sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) ≥ 125 g/m², kadınlarda ≥ 110 g/m²) çalışma dışında bıraktık. Dışlanma kriterleri sonrası çalışmaya 106 gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya başlamadan önce, her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onayları alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve önerilen yönergelerle uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışma protokolü için yerel etik kuruldan onay alındı.

Demografik özellikler ve biyokimyasal işlemler

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet ve VYA'ları kaydedildi. Her kişi ailede KAH öyküsü dahil majör KV risk faktörleri, sigara ve alkol kullanımı ile DM yönünden sorgulandı. Ailede koroner arter hastalığı (KAH) varlığı, 55 yaş altı birinci derece erkek yakınarda ve 65 yaş altı birinci derece kadın yakınarda KAH olması sorgulanarak elde edildi. Her hastaya ayrıntılı fiziksel değerlendirme yapıldı ve periferik arteriyel nabızlar ile karotis ater nabızları da dikkatlice değerlendirildi. Açlık kan glikozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri, serum transaminaz düzeyleri, serum bilirubin, serum ürik asit, serum demir ve serum ferritin değerleri ölçüldü. Açlık kan glikozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri orijinal kitler ile Abbott-Aeroset autoanalyzer (Chicago, IL, USA) ölçüldü.

Plazma high sensitivity C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri yüksek duyarlıklı sandwich ELISA tekniği ile Abbott-Aeroset autoanalyzer kullanılarak ölçüldü. Serum GGT düzeyleri 37°C'da enzimatik kolorimetrik test ile Roche/Hitachi analizör (Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü.¹ Bizim labortuarımızda sağlıklı bireylerde serum GGT düzeyi normal referans aralığı 8-61 U/L'dir.

Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirmeler Acuson Sequoia C256® Echocardiography System ile ikinci harmonik imkan sağlayan 3V2c broadband transducer (Acuson, Mountain View, CA, USA) kullanıldı. Her katılımcıya lateral dekübit pozisyonda iki boyutlu, M mod ve doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik veriler videoya kaydedildi. Tüm hastalarda arka duvar kalınlığı (ADK), diyastolik ve sistolik interventriküler septum kalınlığı (İVSK), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSC) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) parasternal uzun aks görüntülerinden ölçüldü. Tüm ölçümler M mod görüntülerinden elde edildi. Pulse doppler örnek hacmi mitral liflet uçlarından alındı. Erken diyastolik pik akım hızı (E), geç diyastolik pik akım hızı (A) ve E/A oranı ile E dalgasının

yavaşlama hızı (DT) mitral kapak üzerinden elde edilen doppler görüntüsünden ölçüldü. 5-10 kalp siklusu boyunca, 100 mm/s hızında, elde edilen velositeler kaydedildi ve VHS videoteyplerde daha sonra tekrar izlenmek ve analiz edilmek üzere depolandı. Tüm diyastolik parametreler ardarda gelen 3 kalp siklusunda hesaplandı ve ortalamaları alındı. Aynı araştırıcı klinik veriler için kör olarak davrandı ve ekokardiyografileri yaptı. İki kardiyolog da hasta verileri için kör olarak tutuldu ve ekokardiyografik kayıtların analizlerini yaptı.

Sol ventrikül kitle tayini

Sol ventrikül kitle hesabı parasternal uzun aks görüntülerinden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti cube metoduna göre aşağıdaki formül ile hesaplandı.^{10,11} Kalp boyutlarını etkileyebileceğinden katılımcıların vücut boyutlarındaki değişiklikleri de göz önünde bulundurmak için SVK değeri

$$SVK=0,8 \times (1,04 [(IVSKd+ADKd+SVDSC)3 - (SVDSC)3]) + 0,6g$$

SVK vücut yüzey alanına bölünerek "sol ventrikül kütle indeksi" (SVKI) hesaplandı.

$$SVKI=SVK/vücut yüzey alanı (gr/m^2)$$

IVSKd; diyastolde ölçülen interventriküler septum kalınlığını, ADKd; diyastolde ölçülen arka duvar kalınlığını, SVDSC; sol ventrikül diyastol sonu çapını göstermektedir.

Koroner akım rezerv ölçümü

Her hastaya Acuson Sequoia C256 (Mountain View, CA, USA) cihazı ve 5V2c yüksek çözünürlüklü transtorasik prob kullanılarak transtorasik ikinci harmonik doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Distal sol ön inen arter (LAD), probu yukarı ve ortaya alıp görüntüyü modifiye ederek ve küçülterek 2 boşluk görüntüsünden izlendi. Interventriküler sulkus en iyi apikal 2 boşluk görüntüsünden elde edildi. Daha sonra, distal LAD'deki koroner akım ön duvarın epikard kısmının üzerinden incelendi ve renkli doppler akımla (akım hız aralığı 8,9 to 24,0 cm/s) eşleştirildi. Renk ayarı optimal görüntüleri elde edecek şekilde yapıldı. Akustik pencere sol lateral dekübit pozisyondaki hastada orta klavikular hat, 4. ve 5. interkostal aralıklar etrafındaydı. Sol ventrikül uzun aksdan kesitsel olarak görüntülendi ve sonra ultrason dalga yönü laterale yönlendirildi. Sonra LAD arterin orta ve distal kesimindeki koroner kan akı-

mı renkli doppler akım görüntülemesiyle tespit edildi. Dipiridamol infüzyonu sonrası (0,56 mg/kg/dk'dan 4 dk boyunca) tüm hastaların LAD arterlerinden elde edilen doppler kayıtları toplandı. Tüm hastaların işlem boyunca elektrokardiyografileri monitörize edilerek izlendi. Tüm hastaların işlem başında, dipiridamol infüzyonu sırasında ve işlem sonrasında kan basınçları ölçüldü. Ekokardiyografik görüntüler VHS videoteyplere kaydedildi. Ekokardiyografileri yapan ve klinik bilgi yönünden kör tutulan iki deneyimli kardiyolog, bu kayıtları analiz etti. LAD artere yapılan spektral doppler ile renk sinyalinin üzerine yerleştirilen örnek volüm aracılığıyla geniş diyastolik ve daha küçük olan sistolik komponente sahip karakteristik bifazik akım paterni elde edildi. Koroner diyastolik pik velositeler bazal ve dipiridamol infüzyonu (0,56 mg/kg/dk'dan 4 dk boyunca) sonrasında ölçüldü ve her ölçüm için en yüksek 3 doppler sinyalinin ortalaması alındı. KAR hiperemik diyastolik pik akımın bazal diyastolik pik akıma oranı olarak tanımlandı.^{12,13}

Koroner akım rezervi ölçümü 106 hastanın 100'ünde başarıyla yapıldı (%94). KAR ölçümünün tekrarlanabilirlik katsayısını test etmek için ölçümler 10 hastada 2 gün sonra tekrarlandı. Gözlemciler içinde KAR için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,840'dır.

İstatistiksel analiz ve çalışma grubunun özellikleri

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 (SPSS 10.0, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler ortalama değer±SD olarak ifade edildi. Çalışmaya alınan hastalar GGT konsantrasyonlarına göre 4 çeyrek dilime ayrıldı (25, 50 ve 75'lik yüzdeler dilimler) ve yüzdeler dilimleri için belirlenen GGT düzeyleri ise sırasıyla 17 U/L, 23 U/L and 33 U/L'di. Gruplar devamlı değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için ise ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Katılımcılar GGT konsantrasyonlarına göre sınır değer 23 U/L olacak şekilde düşük ve yüksek olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tek değişkenli ilişkileri test etmek için pearson korelasyon analizi kullanıldı. Değişkenlerin tahmini sırayla yapıldı ve tüm değişkenlerle yaş, cinsiyet, VYA, kan basıncı, lipitler, glikoz ve SVKİ dahil olmak üzere çoklu regresyon yapıldı. ROC eğrisi (receiver-operating characteristic) düşük KAR'ı tespit etmede GGT'nin belirleyici gücünü değerlendirmede belirleyici olarak kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ve bu alanın standart hatası hesaplandı. P

değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunun klinik özellikleri

Çalışma grubunun klinik özellikler ve risk faktörleri tablo 1'de gösterildi. Yaş, cinsiyet, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VYA, serum demir ve açlık glikoz düzeyleri düşük ve yüksek GGT grupları arasında benzer bulundu. Bununla beraber, GGT, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, serum ferritin, hemoglobin ve hs-CRP değerleri yüksek GGT grubunda düşük GGT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1).

Ekokardiyografik ölçümlerin analizi

Tüm ekokardiyografik parametreler düşük ve yüksek GGT gruplarında benzer bulundu. Bununla beraber yüksek GGT grubunda mitral E/A oranı daha düşük ve LAd daha yüksek bulundu (Tablo 2). LAD arterin bazal diyastolik pik akım hızlarına bakıldığında (DPFV) yüksek ve düşük GGT grupları arasında fark saptanmadı. Bununla beraber hiperemik DPAV ve KAR ölçümleri düşük GGT grubunda yüksek GGT grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2).

Serum GGT düzeyleri ve KAR ilişkisi

Gama glutamil transferaz düzeyleri KAR ile ters ve anlamlı şekilde korele bulundu (Tablo 3). Lineer regresyon analizinde KAR bağımlı değişken, GGT diğer değişkenler (demir, LDL kolesterol, HDL kolesterol, E/A oranı, ALT ve hs-CRP) ise bağımsız değişkenler olarak kabul edildi. GGT düzeyi (b=0,313, p=0,002) ve ferritin düzeyi (b=0,195, p=0,043) KAR ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Ayrıca ROC eğrisi ile GGT düzeyinin düşük KAR'ı doğru biçimde gösterdiği belirlendi. AUC %81 (%95 CI: 0,72-0,91) ve GGT düzeylerinin düşük KAR tespitinde anlamlı derecede belirleyici olduğu bulundu (p=0,004; Şekil 1). Ayrıca, hastaları GGT düzeylerine göre yüzdeler dilimlere ayrıldığında (25, 50 ve 75'lik yüzdeler dilimler) KAR, yüksek GGT düzeylerinde ilerleyici olarak düştüğü görüldü (2,95±0,51, 2,73±0,44, 2,47±0,36 ve 2,28±0,38 1. yüzdeler dilimden 4. yüzdeler dilime doğru sırayla) (Şekil 2).

Serum GGT düzeyleri, KAR ve diğer değişkenler arasındaki ilişkiler

Tablo 3'de gösterildiği gibi serum GGT düzeyleri, ferritin (r=0,415, p<0,001), hs-CRP (r=0,318, p=0,001), trigliserid (r=0,285, p=0,004), HDL-koleste-

rol ($r = -0,205$, $p = 0,040$), SVMİ ($r = 0,214$, $p = 0,033$), ALT ($r = -0,364$, $p < 0,001$), AST ($r = -0,382$, $p < 0,001$) ve mitral E/A oranı ($r = 0,278$, $p = 0,010$) ile anlamlı ilişkili olarak bulundu. KAR; ferritin ($r = -0,382$, $p < 0,001$), hs-CRP ($r = 0,306$, $p = 0,002$), HDL-kolesterol ($r = 0,303$,

$p = 0,002$), LDL-kolesterol ($r = -0,252$, $p = 0,011$), VYA ($r = 0,216$, $p = 0,031$), mitral E/A oranı ($r = 0,278$, $p = 0,005$), ALT ($r = -0,289$, $p = 0,004$) ve AST ($r = -0,211$, $p < 0,035$) ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Tablo 1: Demografik, biyokimyasal ve ekokardiyografik veriler

	Düşük GGT grubu (n= 49)	Yüksek GGT grubu (n= 51)	P değeri
Yaş (yıl)	35,39±9,17	38,08±8,02	0,121
Erkek/kadın (n/n)	21/28	24/27	0,408
GGT (U/L)	16,41±3,94	37,16±12,82	<0,001
ALT (IU/mL)	19,98±7,91	26,28±11,39	0,003
AST (IU/mL)	18,55±5,66	23,96±8,69	<0,001
hsCRP (mg/L)	2,43±1,77	3,65±2,61	0,013
Açlık plazma Glikozu (mg/dL)	93,67±7,94	95,59±7,79	0,227
Total kolesterol (mg/dL)	178,39±32,78	191,92±32,75	0,042
Trigliseride (mg/dL)	111,47±60,19	149,77±61,87	0,002
HDL-kolesterol (mg/dL)	46,51±10,05	43,18±10,32	0,105
LDL-kolesterol (mg/dL)	109,59±26,01	118,98±25,57	0,720
Vücut yüzey oranı (kg/m ²)	26,04±3,19	27,24±3,04	0,059
Serum demir (µg/mL)	60,31±44,33	67,24±34,87	0,389
Ferritin (ng/mL)	37,22±30,91	68,18±53,72	0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,49±1,42	14,61±3,31	0,031

GGT sınır değeri 23U/L'dir. Veriler erkek/kadın oranı dışında ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. GGT: Gama-glutamilttransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, hsCRP: High sensitivity C-reactive protein, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein

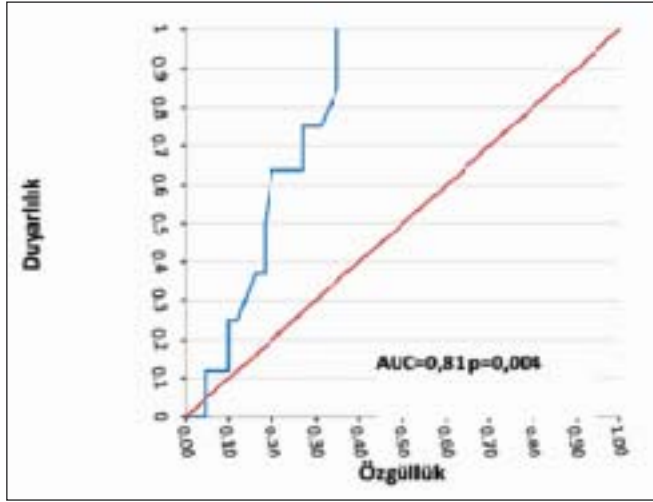
Tablo 2: Hemodinamik özellikler ve koroner akım ölçümü

	Düşük GGT grubu (n=49)	Yüksek GGT grubu (n=51)	p değeri
LAd (cm)	3,1±0,35	3,25±0,36	0,001
SVKİ (g/m)	77,71±15,06	83,19±15,92	0,080
EF (%)	68,16±5,18	67,74±3,99	0,653
Mitral Emax (cm/s)	79,79±15,08	76,23±15,26	0,244
Mitral Amax (cm/s)	62,67±11,38	65,60±13,44	0,243
E/A oranı	1,30±0,29	1,19±0,28	0,045
Bazal kalp hızı (bpm)	78,24±11,47	73,76±13,48	0,077
Pik kalp hızı (atım/dk)	102,65±15,46	97,31±13,80	0,072
Bazal sistolik KB (mmHg)	117,65±11,37	120,41±9,82	0,198
Bazal diastolik KB (mmHg)	75,57±7,80	77,11±6,45	0,284
Pik sistolik KB (mmHg)	119,89±14,37	123,62±11,31	0,154
Pik diastolik KB (mmHg)	75,97±9,18	75,43±7,99	0,751
Bazal DPFV (cm/s)	23,18±3,19	24,52±4,17	0,072
Hiperemik DPFV (cm/s)	65,18±11,23	57,74±12,22	0,002
KAR	2,83±0,49	2,36±0,38	<0,001

GGT sınır değeri 23 U/L'dir. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. GGT: Gama-glutamilttransferaz, LAd: Sol atrial çap, LVMI: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Mitral Emax: Maximum mitral E dalga velositesi, Mitral Amax: Maximum mitral A dalga velositesi, KB: Kan basıncı, DPFV: Sol ön inen arterin koroner diyastolik pik akım velositesi, KAR: Koroner akım rezervi

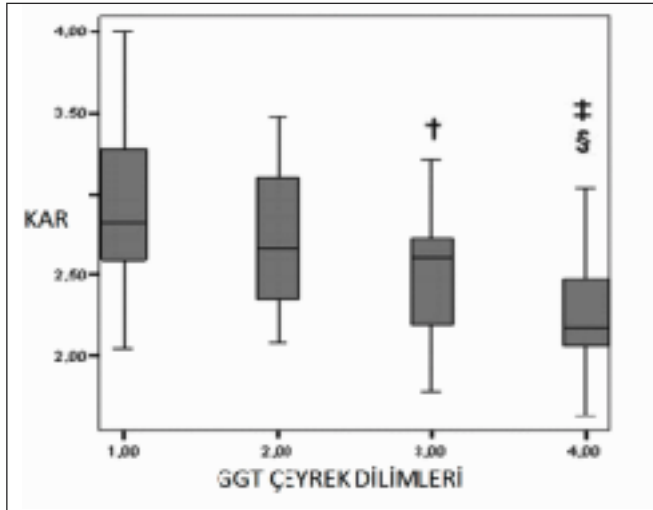
Tablo 3: Diğer değişkenler açısından serum GGT düzeyleri ve KAR arasındaki ilişkiler

n=100	GGT	Ferritin	hsCRP	Yaş	Cinsiyet	Hb	ALT	AST	AG	T, kol,	TG	HDL	LDL	VYI	SKB	DKB	SVKi	E/A Oranı
KAR	r	0,479	-0,382	-0,122	0,151	-0,206	-0,289	-0,211	-0,173	-0,183	-0,171	0,303	-0,252	-0,216	0,009	-0,010	-0,079	0,278
	p	<0,001	<0,001	0,228	0,133	0,040	0,004	0,035	0,085	0,069	0,088	0,002	0,011	0,031	0,931	0,923	0,437	0,005
GGT	r	1	0,415	0,318	-0,200	0,222	0,364	0,333	0,142	0,179	0,285	-0,205	0,175	0,161	0,170	0,184	0,214	-0,258
	p		<0,001	<0,001	0,047	0,027	<0,001	0,001	0,160	0,074	0,004	0,040	0,082	0,110	0,090	0,067	0,033	0,010
Ferritin	r	1	0,087	0,190	-0,456	0,230	0,433	0,293	0,131	0,142	0,209	-0,271	0,198	0,210	0,100	0,148	0,259	-0,302
	p		0,390	0,058	<0,001	0,021	<0,001	0,003	0,193	0,158	0,037	0,006	0,048	0,036	0,324	0,142	0,009	0,002
HsCRP	r	1	0,066	0,071	-0,073	0,108	0,108	0,066	0,006	0,165	0,190	-0,166	0,198	0,125	0,031	-0,068	0,083	-0,064
	p		0,515	0,484	0,469	0,285	0,517	0,956	0,101	0,101	0,059	0,099	0,049	0,216	0,756	0,500	0,414	0,530
Age	r	1	0,021	0,115	0,243	0,169	0,039	0,039	0,198	0,286	0,198	0,035	0,223	0,255	0,187	0,148	0,267	-0,544
	p		0,832	0,254	0,015	0,093	0,698	0,048	0,048	0,004	0,048	0,732	0,026	0,010	0,063	0,142	0,007	<0,001
Cinsiyet	r	1	-0,167	-0,356	-0,297	-0,051	0,061	-0,132	0,394	-0,132	0,394	-0,053	0,031	-0,067	-0,067	-0,112	-0,300	0,101
	p		0,097	<0,001	0,003	0,617	0,545	0,191	<0,001	0,545	0,191	<0,001	0,603	0,761	0,508	0,265	0,002	0,318
Hb	r	1	0,162	0,247	0,193	0,106	0,088	-0,011	0,077	0,106	0,088	-0,011	0,077	0,094	-0,018	0,194	0,072	-0,151
	p		0,108	0,013	0,054	0,296	0,387	0,387	0,916	0,296	0,387	0,916	0,444	0,354	0,862	0,053	0,476	0,133
ALT	r	1	0,701	0,218	0,246	0,182	0,182	0,182	0,265	0,246	0,182	-0,265	0,326	0,176	0,175	0,120	0,211	-0,251
	p		<0,001	0,029	0,014	0,071	0,008	0,001	0,008	0,014	0,071	0,008	0,001	0,080	0,082	0,234	0,035	0,012
AST	r	1	0,199	0,223	0,290	0,223	0,290	0,290	0,217	0,223	0,290	-0,217	0,242	0,122	0,103	0,027	0,325	-0,250
	p		0,047	0,026	0,003	0,026	0,003	0,030	0,030	0,026	0,003	0,030	0,015	0,227	0,310	0,792	0,001	0,012
AG	r	1	0,290	0,277	0,040	0,243	0,039	0,121	0,150	0,290	0,277	0,040	0,243	0,039	0,121	0,150	-0,014	-0,114
	p		0,003	0,005	0,692	0,015	0,703	0,230	0,136	0,003	0,005	0,692	0,015	0,703	0,230	0,136	0,893	0,259
T,Kol,	r	1	0,540	0,192	0,320	0,250	0,360	0,473	0,001	0,540	0,192	0,320	0,250	0,360	0,473	0,001	<0,001	<0,001
	p		<0,001	<0,001	0,055	0,001	0,012	<0,001	0,012	<0,001	0,055	0,001	0,012	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	<0,001
TG	r	1	0,324	0,336	0,218	0,072	0,374	0,316	0,001	0,324	0,336	0,218	0,072	0,374	0,316	0,001	0,001	0,001
	p		0,001	0,001	0,029	0,076	0,478	0,478	0,001	0,001	0,029	0,076	0,478	0,478	0,478	0,001	0,001	0,001
HDL	r	1	-0,100	-0,020	-0,035	0,070	0,234	0,253	0,011	-0,100	-0,020	-0,035	0,070	0,234	0,253	0,011	0,011	0,011
	p		0,323	0,936	0,847	0,726	0,019	0,490	0,001	0,323	0,936	0,847	0,726	0,019	0,490	0,001	0,011	0,011
LDL	r	1	0,124	0,289	0,245	0,377	0,447	0,001	0,001	0,124	0,289	0,245	0,377	0,447	0,001	0,001	0,001	0,001
	p		0,220	0,004	0,014	0,001	0,001	0,001	0,001	0,220	0,004	0,014	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
VYA	r	1	0,151	0,100	0,211	0,325	0,001	0,001	0,001	0,151	0,100	0,211	0,325	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	p		0,135	0,322	0,035	0,001	0,001	0,001	0,001	0,135	0,322	0,035	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
SKB	r	1	0,732	0,332	-0,253	0,011	0,011	0,011	0,011	0,732	0,332	-0,253	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011
	p		<0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	<0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
DKB	r	1	0,253	-0,206	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,253	-0,206	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040	0,040
	p		0,011	0,011	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,011	0,011	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
SVKi	r	1	-0,300	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	-0,300	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
	p		0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
E/A Oranı	r	1	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
	p		0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002



Şekil 1: Receiver-operating characteristic (ROC) eğrisi düşük KAR için serum GGT analizini göstermektedir.

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, GGT: Gamma-glutamilttransferaz, KAR: Koroner akım rezervi



Şekil 2: KAR yüksek GGT düzeylerinde ilerleyici olarak düşmektedir.

†: $P < 0.01$ vs. 1. çeyrek, ‡: $P < 0.01$ vs. 2. çeyrek, §: $P < 0.001$ vs. 3. çeyrek, KAR: Koroner akım rezervi, GGT: Gama-glutamilttransferaz, Çeyrek dilimler GGT konsantrasyonlarına göre yapılmıştır. (25'lik, 50'lik ve 75'lik yüzdeler) ve GGT için sınır değerler sırasıyla 17 U/L, 23 U/L ve 33 U/L'dir.

Tartışma

Bu çalışmada, biz sağlıklı gönüllülerde, serum GGT düzeyi, ferritin düzeyi ve KAR arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek ve KAR'ı belirlemek için ikinci harmonik transtorasik doppler ekokardiyografiyi (TTDE) kullandık. Çalışmaya alınan kişiler ortalama GGT değerlerine göre sınır değerler 17 U/L, 23 U/L ve 33 U/L ol-

mak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu çalışmada, yüksek GGT düzeylerine sahip sağlıklı herhangi bir sistemik hastalığı olmayan gönüllülerde, KAR değişmiş ve serum GGT düzeyleri, ferritin ve CFR arasında bağımsız bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma sağlıklı bireylerde serum GGT düzeyleri, ferritin ve koroner mikrovasküler fonksiyonlar arasındaki bağımsız ilişkiyi gösteren ilk prospektif çalışmadır.

Koroner akım rezervi uyarılmış koroner akım hız velositesinin bazal (dinlenme halindeki) velositeye oranı olarak tanımlanır. KAR ölçümü epikardiyal koroner arterleri değerlendirmek ve koroner mikrovasküler dolaşım bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Britten ve ark.¹⁴ KAR'ın normal ya da hafif hasta arterlerde sonraki 10 yıl içinde uzun dönem ateroskleroz prognozunu belirlemede bağımsız belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir.¹⁵ Britten ve ark.¹⁴ KAR ölçümünde koroner dopleri kullanmış olsa da; günümüzde KAR değerlendirmesinde ikinci harmonik TTDE'nin kullanılması daha popüler hale gelmiştir. Ayrıca birçok çalışmada bu tekniğin LAD arterin orta kesiminden distal kısmına kadar olan bölümünde KAR değerlendirmesinde uygulanabilirliği onaylanmıştır.⁸

Ateroskleroz gelişiminde oksijen ve peroksil radikal oluşumu ve lipit oksidasyonu özellikle LDL kolesterol oksidasyonu gibi çeşitli oksidatif reaksiyonların rol aldığı bilinmektedir.¹⁵ Antioksidan sistemde GGT, uygun hepatik glutatyon seviyelerini sürdürerek koruyucu etki sağlar ve bu, hücreler için çok önemli bir antioksidan savunmadır.^{16,17} Ayrıca, aterogenez süresince önemli derecede oksidatif stres varlığının olduğu iyi bilinmektedir.¹⁸ GGT hücre içi glutatyonu yeniden artırmada önemli rol oynar. Bununla birlikte programlı ölüm kontrolü ve ateromatöz plak içi çoğalmada da rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle GGT'nin önemi artmaktadır.¹⁹ GGT'nin çeşitli kan komponentleri ile özellikle de lipoproteinlerle kompleks yaptığı bulunmuştur. Bundan dolayı GGT, dolaşımdaki LDL partikülleri ile kısmen emilir ve LDL partikülleri GGT aktivitesini ateromatöz plak içine taşır. Böylece GGT okside LDL içinde de yer alır.²⁰ Glutatyon aracılı demir azalışını arttırma yeteneği olan GGT ile LDL oksidasyonunun katalizinin aterosklerozu etkileyen bir mekanizma olabileceği fikri öne sürülmüştür.^{21,22}

Karotis ve koroner arterlerdeki ateromatöz plaklarda GGT aktivitesi tespit edilmiş,²¹ GGT'nin plaklardaki oksidatif sürece direkt katılımı, dolayısı ile ateroskleroza ve koroner arter hastalığının ilerlemesi hipotezinin patolojik temeli sağlanmıştır.²³ Dolayısıyla, artmış serum GGT düzeyi, oksidatif ve diğer hücrel stresleri düşük fakat devamlı şekilde arttırabilir. Diğer yandan, yeni deneysel çalışmalar, fizyolojik koşullar altında GGT demir ve diğer değişken metaller varlığında reaktif oksijen oluşumuna direkt katılmakta olduğunu bildirmektedir.^{24,25} GGT alternatif olarak oksidatif stres için spesifik bir belirteç olabilir, örneğin demir fazlalığının sonucu olarak çünkü birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışmada demir fazlalığının ve hücrel yada serum GGT aktivitesinin yakın ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{26,27} Sağlıklı kişilerde KV olay gelişiminden önce ve klinik olarak aşikar hastalıklarlarda, GGT bulunuşunun epidemiyolojik kanıtı bizim bu durumu tahmin etme yeteneğimizi arttırmaktadır. GGT, kanıtlanmış risk faktörlerinin karşılaştırılmasında ilave ve bağımsız belirleyici öneme sahiptir.²⁸

CARDİA çalışmasında, genç kişilerde yapılmış olsa da alkol kullanımı ayarlandıktan sonra; serum GGT konsantrasyonu, birçok KV hastalık risk faktörü, siyah ırk, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, VYA, yüksek kan basıncı, yüksek açlık kan glikozu, yüksek açlık kan trigliserid düzeyleri, yüksek LDL kolesterol düzeyleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Ayrıca diğer değişkenler, beyaz kan hücre sayısı, kırmızı kan hücre sayısı, hematokrit ve hemoglobinin ile GGT pozitif şekilde ilişkili bulunmuştur.²⁹ Yakın zamanda, Yamada ve ark.³⁰ artmış serum ALT ve/veya artmış serum GGT düzeylerinin artmış plazma CRP düzeyleri ve lipit oksidasyonu ile bunların metabolik sendrom ile ilişkilerinden bağımsız olarak, ayrı ayrı ilişkili olduğunu göstermiştir. Normal sınır değerler içindeki serum GGT düzeyi oksidatif stres için duyarlı ve erken bir belirteçtir.⁴

Ayrıca GGT gelecekte oluşabilecek hipertansiyon, diyabet, inme ve KVH için de belirleyicidir.^{1,7} Bu çalışmada biz hipertansiyon, sigara içiciliği, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom ve diğer KV risk faktörlerine sahip hastaları karışıklığa sebep olmaması için çalışma dışı bıraktık. Bizim çalışmamız bu neden-

le daha önceki yapılan çalışmalara göre daha güvenilir kabul edilebilir çünkü bizim hasta grubumuz prospektif olarak değerlendirildi. Katılımcıların hiçbiri alkol ya da herhangi bir vazoreaktif ilaç kullanmıyordu ve herhangi bir sistemik hastalığa sahip değildi.

Bu çalışmada, GGT düzeyi KAR ile ters ve önemli derecede ilişkili bulundu. Lineer regresyon analizinde KAR bağımlı değişken olarak alındığında GGT ve diğer potansiyel faktörler bağımsız faktörler olarak alındığında KAR ve GGT düzeyi arasında ($b=0,313$, $p=0,002$), ferritin düzeyi arasında ($b=0,195$, $p=0,043$), hs-CRP düzeyi arasında ($b=0,163$, $p=0,072$) ve HDL kolesterol düzeyi arasında ($b=0,159$, $p=0,077$) bağımsız ilişki bulduk.

Diğer popülasyon tabanlı çalışmalarda, VYA ve/veya yaş ve serum ferritin, vücut demir depo belirteci, arasında olumlu ilişki olduğu rapor edilmiştir.^{31,32} Bu sonucu destekleyerek, bizde serum ferritin düzeyleri, VYA, SVKİ ve cinsiyet arasında yakın bir ilişki olduğunu bulduk. Bu ilişki GGT, serum demir ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklamada ferritinin rolünü desteklemektedir.

Elde edilen verilerin temelinde, biz enflamasyon aracılı aterosklozisin artmış KAH riski ile potansiyel olarak ilişkili olduğunu düşünüyoruz çünkü yeterli ferritin düzeylerinde yüksek serum GGT düzeyleri vücuttaki total demir düzeyini işaret edebilir. Ayrıca enflamasyondaki ve lipit oksidasyonundaki GGT değeri ilişkilidir ve bu demir yükü ile de sıkı ilişkilidir. Serum GGT ölçümü iskemik, serebral ve kalp hastalıkları için optimal duyarlılık ve özgüllükte olduğundan doğru bir prognostik belirteç olarak gözönünde bulundurulabilir.^{33,34} Bağlantılı olarak, biz de GGT düzeyinin ROC eğrisine göre düşük KAR'ı göstermede doğru bir belirteç olduğunu gösterdik.

Bizim çalışmamızda da bazı kısıtlılıklar vardı. Birincisi, biz GGT düzeyleri ve KAR arasındaki bağımsız ilişkiyi araştırırken, aterosklerotik hastalıklar ya da koroner risk faktörleri ve/veya sol ventrikül hipertrofisi gibi sonucu değiştirecek faktörleri olan hastaları çalışma dışında bıraktık. Bu nedenle, GGT düzeyleri ve KAR arasındaki ilişki ile ilgili elde edilen sonuçlar tüm topluma genellenemez.

İkincisi, TTDE; LAD arterdeki mutlak akım hacmini ölçmemekte, sadece akım hızını ölçmektedir. Bu ne-

denle vazodilatör uyarıya koroner akım cevabını değerlendirirken damar çapı sabit varsayılmaktadır. Bu çalışmada, hiperemik uyarı için görece düşük doz dipiridamol kullanılmıştır. Ayrıca, dipiridamol epikardiyal koroner arterleri hafifçe genişletmektedir. Hiperemik koroner akım ölçümünde dipiridamol için standart farmakolojik protokol ve bu nedenle elde edilen KAR tartışmalıdır. Birçok çalışmada 0,56 mg/kg dozunda dipiridamol kullanılmıştır.^{35,36} Bu nedenle biz de KAR değerlendirmesinde düşük doz dipiridamol 0,56 mg/kg/dk'dan 4 dk boyunca) kullandık.³⁷

Sonuç

Sonuç olarak, biz bu çalışmada sağlıklı kişilerde bozulmuş KAR'ın belirlenmesinde GGT'nin belirleyici olup olmayacağını incelemeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlar, artmış serum GGT düzeylerinde KAR'ın bozulduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca KAR, hs-CRP ve serum ferritin düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur. Şunu da akılda tutmak gerekir ki KAR, koroner mikrovasküler işlevin (ki dolaylı olarak gelecekte gelişebilecek aterosklerozun göstergesidir), GGT ise yeterli demir seviyelerinde oksidatif stres için olası bir göstergedir.

Kaynaklar

1. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-7.
2. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. γ -Glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation-a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999;47:151-60.
3. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006;27:2145-6.
4. Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:327-30.
5. Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E, Fliedner TM. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:405-12.
6. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjolind M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000;247:449-56.
7. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes-a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003;46:359-64.
8. Galderisi M, Cicala S, Caso P, De Simone L, D'Errico A, Petrocelli A, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:860-4.
9. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Ulus T, Bilgi M, et al. Coronary flow reserve in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Blood Pressure* 2005;14:345-52.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
12. Korcarz CE, Stein JH. Noninvasive assessment of coronary flow reserve by echocardiography: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:704-7.
13. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:4.
14. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004;15:259-64.
15. Gullu H, Erdogan D, Tok D, Topcu S, Caliskan M, Ulus T, et al. High serum bilirubin concentrations preserve coronary flow reserve and coronary microvascular functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2289-94.
16. Whitfield JB. Gamma-glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355.
17. Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase: another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:4-7.
18. Hamilton C. Nitric oxide, oxidative stress and hypertension: a complex equation. *J Hypertens* 2002;20:1055-6.
19. Whitfield JB, Zhu G, Nestler JE, Heath AC, Martin NG.

- Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin Chem* 2002;48:1426-31.
20. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Karadas F, Birhan Yilmaz M. gamma-Glutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk. *Med Hypotheses* 2006;67:1060-4.
 21. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation— a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999;47:151-60.
 22. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, et al. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Circulation* 2004;109:1440.
 23. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006;189:297-302.
 24. Stark AA. Oxidative metabolism of glutathione by gamma-glutamyl transpeptidase and peroxisome proliferation: the relevance to hepatocarcinogenesis. A hypothesis. *Mutagenesis* 1991;6:241-5.
 25. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. Gamma-glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 1998;25:786-92.
 26. Brown KE, Kinter MT, Oberley TD, Freeman ML, Frierson HF, Ridnour LA, et al. Enhanced gamma- glutamyl transpeptidase expression and selective loss of CuZn superoxide dismutase in hepatic iron overload. *Free Radic Biol Med* 1998;24:545-55.
 27. Lakka TA, Nyssonen K, Salonen JT. Higher levels of conditioning leisure time physical activity are associated with reduced levels of stored iron in Finnish men. *Am J Epidemiol* 1994;140:148-60.
 28. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005;112:2078-80.
 29. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003;49:1358-66.
 30. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koji Y, Motobe K, Shiina K, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189:198-205.
 31. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000;140:98-104.
 32. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-45.
 33. Whitfield JB. Gamma-glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355.
 34. Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1085-91.
 35. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, Ozer I, Caliskan M, Gullu H, et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007;115:593-9.
 36. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, et al. Transluminal subselective measurement of coronary blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985;72:82-92.
 37. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Ciftci O, Yildirim I, Baycan S, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase levels and coronary microvascular function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2007;25:2497-503.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 27.12.2013

Kabul Tarihi: 27.02.2014

Yazışma Adresi: Ezgi Polat, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fevzi Çakmak Cad. 10. Sok. No:45 Bahçelievler, Ankara
e-posta: ezgiocakli@gmail.com