

Klinik Araştırma

Yüksek Parathormon Seviyelerinin Koroner Yavaş Akım Fenomeni ile İlişkisi

Uzm.Dr. Recep KURT*, Uzm.Dr. Anıl ŞAHİN*

Öz

Amaç: Yüksek parathormon seviyelerinin, kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Parathormon düzeyleri ile koroner yavaş akım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya koroner yavaş akım olan 57 hasta ve normal koroner akımı olan 57 hasta alındı. Parathormon seviyesi, enzim bağımlı immünosorbent testi kullanılarak kan serum örneklerinden ölçüldü.

Bulgular: Serum parathormon düzeyleri, koroner yavaş akım grubunda normal koroner akım grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Yüksek parathormon seviyelerinin, koroner yavaş akım ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu bulundu (risk oranı: 1,037, %95 güven aralığı: 1,018-1,056, $p<0,001$).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları, serum parathormon seviyesinin koroner yavaş akım grubunda, normal koroner akım grubundan daha yüksek olduğunu gösterdi. Parathormon, koroner yavaş akım fenomeninin patogenezinde enflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalarla rol oynayabilir. Koroner yavaş akım ve parathormon arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner yavaş akım, Parathormon

The Relationship Between High Parathormone Levels and Coronary Slow Flow Phenomenon

Abstract

Objective: It is known that elevated parathormone levels have deleterious effects on the cardiovascular system. It was aimed to evaluate the relationship between parathormone levels and coronary slow flow.

Material and Method: A total of 57 consecutive patients with the slow coronary flow and 57 consecutive patients with the normal coronary flow were enrolled in the study. The parathormone level was measured from blood serum samples using an enzyme-linked immunosorbent assay test.

Results: Serum parathormone levels were significantly higher in the slow coronary flow group compared to the normal coronary flow group ($p<0.001$). High levels of parathormone were found to be significantly and independently associated with slow coronary flow (odds ratio 1.037, 95% confidence interval 1,018-1,056, $p<0.001$).

Conclusions: The results of this study showed that serum parathormone levels were higher in the slow coronary flow group than in the normal coronary flow group. Parathormone could play a role in the pathogenesis of slow coronary flow phenomenon with mechanisms such as inflammation and endothelial dysfunction. Large scale studies are needed to determine the relationship between slow coronary flow and parathormone.


Keywords: Slow coronary flow, Parathormone

*Sivas Numune Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Sivas

Yazışma Adresi: Recep Kurt, Sivas Numune Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Sivas. e-posta: dr.recep Kurt@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.01.2020, Revize Tarihi: 14.01.2020, Kabul Tarihi: 16.04.2020

ORCID No: RK: 0000-0001-6237-1585, AŞ: 0000-0003-3416-5965

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kurt R. ve Şahin A. Yüksek Parathormon Seviyelerinin Koroner Yavaş Akım Fenomeni ile İlişkisi. MN Kardiyoloji 2020;27(3):168-176

Giriş

Koroner yavaş akım (KYA) fenomeni, normal veya normale yakın koroner arter yapısına rağmen koroner anjiyografide verilen kontrast madde ile koroner arterin distalinde oluşan vasküler opaklaşmanın gecikmesi ile karakterize klinik durumdur.¹ Bu anjiyografik fenomeni, ilk olarak Tambe ve ark. 1972'de tanımlamış ve bu fenomenin anormal koroner mikrosirkülasyon ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.^{2,3} Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda KYA insidansı yaklaşık %1-7'dir.^{4,5}

Koroner yavaş akım fenomeni, epikardiyal koroner arterde ciddi darlık olmamasına rağmen, akut miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, ventriküler taşikardi/fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm gibi birçok klinik durumla ilişkilidir.⁵⁻¹⁰

Koroner yavaş akımın patofizyolojik mekanizmaları henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da; etyolojide mikrovasküler disfonksiyon, endotel disfonksiyonu, kronik enflamasyon ve yaygın ateroskleroz suçlanmaktadır.^{5,10-12}

Parathormon (PTH), kemik sağlığı ve mineral metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak bilinmektedir.¹³ Artmış PTH seviyesi, kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve vasküler düz kaslar üzerindeki PTH reseptörleri yoluyla doğrudan kardiyak hipertrofi ve artmış kardiyak yüke neden olabilir.¹⁴⁻¹⁸

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha yüksek PTH düzeyleri, yüksek kardiyovasküler (KV) ölüm riski ile ilişkilidir.¹⁹ Ayrıca, PTH'nin genel popülasyonda, özellikle normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, bağımsız kardiyovasküler mortalite öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.²⁰

Benzer şekilde 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D] eksikliği, endotelial disfonksiyonuna neden olur ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) etkileyip, oksidatif stresi artırarak KV hastalık gelişimini tetikler.²¹⁻²⁴

Daha önce yapılan bir çalışmada, KYA ile 25 (OH) D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁵ Bununla birlikte, PTH ve KYA arasındaki potansiyel ilişki daha önce incelenmemiştir.

Yüksek PTH düzeylerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, yüksek PTH düzeyleri ile KYA fenomeni arasında bir ilişki

olabileceğini düşünülüp, çalışmamızda TIMI kare sayımı (TKS) yöntemi kullanılarak PTH seviyesi ile koroner akış hızı arasındaki muhtemel ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Egzersiz stres testinde klinik şüphe veya miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucunda miyokard iskemisi saptanması nedeniyle Şubat 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan bin dört yüz elli sekiz hasta Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Sivas Numune Hastanesi'nde değerlendirilmiş, hastalar iki gruba ayrılmıştır.

Normal koroner arter anatomisi ile KYA gösteren 57 olgu hasta grubunu (KYA grubu) oluştururken, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş koroner normal akım (KNA) paterni olan 57 olgu kontrol grubunu (KNA grubu) oluşturmuştur. Hastalar 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Tüm hastaların ayrıntılı transtorasik ekokardiyografisi (TTE) kardiyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. En az üç farklı ölçüm sırasında sistolik kan basıncı 140 mmHg'ye eşit veya daha yüksekse veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'ye eşit ve daha yüksekse veya hasta antihipertansif ilaç kullanıyorsa hipertansiyon (HT) olarak değerlendirilmiştir. Açlık kan şekeri seviyesi 126 mg/dL'ye eşit veya daha yüksekse veya sürekli anti-diyabetik ilaçlar kullanıyorsa, diabetes mellitus (DM) olarak kabul edilmiştir. Hastaneye yatmadan önce sigara içen hastalar sigara içenler olarak kabul edilmiştir. Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, akut koroner sendrom, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55'den düşük olanlar ile konjestif kalp yetmezliği olan, cerrahi veya girişimsel kardiyovasküler işlem geçirmiş olanlar, pulmoner hipertansiyon, inme, kapak kalp hastalığı, miyokardit, kardiyomiyopati, perikardit, kronik enflamatuvar hastalıklar, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu, aktif enfeksiyonlar, maligniteler ve DM hariç endokrin veya metabolik bozukluğu olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca antiagregan, kortikosteroid, antikoagülan ve statin alan, antioksidan vitamin ve alkol alan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Tüm çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi'ne göre Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu (2019-CU-02/56) tarafından onaylanmıştır. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi, standart Judkins tekniğini kulla-

arak hastaların klinik özelliklerine kör olan iki deneyimli girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından sağ veya sol femoral arter yoluyla gerçekleştirilmiştir. Koroner anjiyografi sırasında, her pozisyonda 8-10 mL kontrast maddenin elle enjeksiyonu yapılmıştır. Koroner arterler standart düzlemlerde görüntülenmiştir. Tüm hastaların koroner akış hızları Gibson ve ark.²⁶ tarafından önerilen TKS yöntemi kullanılarak kaydedilmiştir.

Sol ön inen (SÖİ) ve sirkumfleks (SX) arterlerin TKS'leri kaudal angulasyonlarla sağ anteriyör oblik projeksiyonunda ve kraniyal angulasyonlarla sol anterior oblik pozisyonlarla, sağ koroner arterin (SKA) TKS'si düz sol anterior oblik pozisyonda değerlendirilmiştir.²⁷

Başlangıç çerçevesi, konsantre boyanın, lümenin iki kenarına temas ederek ve arterin aşağı doğru ileri hareketiyle proksimal koroner arter lümeninin tüm genişliğini kapladığı çerçeve olarak tanımlanmıştır. Son kare, kontrast sütununun distal uzak uca ulaştığı kare olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, ilk sayımdan nihai sayımın çıkarılması gerçekleştirilmiş, söz konusu arter için kesin TKS hesaplanmıştır. SÖİ arterinin TKS'sinin düzeltilmesi, son sayımın 1.7'ye bölünmesi sonucunda yapılmıştır. Koroner arterlerin normal görüntülenmesi için gereken çeşitli zamanlar nedeniyle, düzeltilmiş kesme değerleri SÖİ için $36,2 \pm 2,6$ kare, SX için $22,2 \pm 4,1$ kare ve SKA için $20,4 \pm 3,0$ kare olarak değerlendirilmiştir.²⁶

Üç damardan herhangi biri için TKS normal yayınlanmış aralıktan iki standart sapmadan daha yüksek olan hastalar KYA denekleri olarak kabul edilmiştir. Her hastanın ortalama TKS, SÖİ, SX ve SKA değerleri TKS'lerin eklenmesi ve bunun sonucunda edinilen değerlerin üçe bölünmesi sonucunda hesaplanmıştır.

Laboratuvar ölçümleri

Koroner anjiyografi yapıldıktan sonra 1 saat içinde antekubital venden örnekler alınmıştır. Bazal kreatinin düzeyi, trombosit sayısı, akyuvar sayımı ve hemoglobinin konsantrasyonu ölçümleri yapılmıştır. Standart teknikler kullanılarak lipid profilleri ve diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü yapılmıştır.

Serum PTH seviyelerini ölçmek için bir PTH kiti (Immulate, Diagnostics Product Corp. 2000, LA, USA) kullanılmıştır. Söz konusu test için belirlenen normal aralık 10-65 pg/mL arasında değişmiştir.

Serum 25 (OH) D seviyelerini ölçmek için kromatografik yöntem olarak yüksek performanslı bir sıvı kro-

matografi cihazı (Shimadzu LC 20AD/T, Kyoto, Japonya) kullanılmıştır. Tahliller için varyasyon katsayısı %4,12; testler arası varyasyon katsayısı %6,8 olarak bulunmuştur.

İstatistiksel analiz

SPSS for Windows sürüm 15.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) tüm istatistiksel analizleri yapmak için kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal olarak dağıtılıp dağıtılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Parametrik verilerin analizi için Student's t testi yapılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizi için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında X^2 testi yapılmıştır. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin etkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Standartlaştırılmış beta katsayıları ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Alıcı işlem karakteristik eğrileri çizilmiş ve eğri altındaki alanın hesaplanması, PTH düzeylerinin KYA'nın belirlenmesindeki rolünü göstermek amacıyla yapılmış. 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

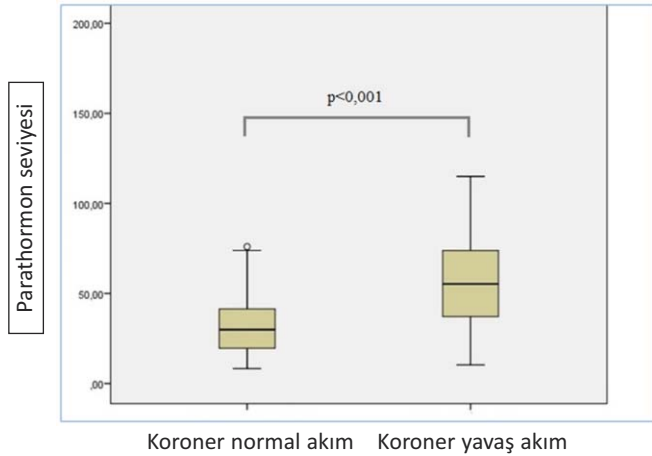
Çalışma popülasyonunun başlangıç klinik, demografik, ekokardiyografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar yaş, cinsiyet, HT ve DM oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. KYA grubunda, KNA grubuna kıyasla çok daha fazla sayıda sigara içicisi bulunmuştur ($p=0,056$). KYA'lı bireylerde KNA'lı bireylere göre daha yüksek PTH düzeyleri belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 1). KYA hastalarında KNA olan hastalara kıyasla daha düşük 25 (OH) D3 seviyeleri bulunmuştur ($p=0,008$). Koroner arterler TKS ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde, PTH düzeyi ile üç koroner arterdeki TKS'nin her biri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.

Koroner arterler TKS ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde, PTH düzeyi ile üç koroner arterdeki TKS'nin her biri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. SÖİ TKS ile 25 (OH) D3 arasında negatif bir ilişki bulunurken, SÖİ TKS ile hematokrit seviyesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ve SX TKS ile kreatinin düzeyi arasında pozitif bir ilişki ortaya çıkmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Temel karakteristik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametreler

Değişkenler	KYA grubu (n=57)	Kontrol KNA grubu (n=57)	p
Temel karakteristیکler			
Yaş (yıl)	58±12	58±11	0,794
Erkek cinsiyet, n(%)	28(55)	23(40)	0,346
HT, n(%)	38(67)	33(58)	0,334
DM, n(%)	23(40)	21(37)	0,700
Sigara içimi, n(%)	39(68)	29(51)	0,056
Ekokardiyografik parametreler			
SVEF (%)	54,5±6,2	54,2±6,1	0,833
SAÇ (mm)	37±3	37±4	0,723
sPAB (mmHg)	27±13	25±14	0,504
Laboratuvar parametreleri			
Glukoz (mg/dL)	110,2±34	109±37	0,825
Kreatinin (mg/dL)	0,98±0,30	0,89±0,26	0,100
Hemoglobin (g/dL)	13,9±1,8	13,4±1,7	0,152
Platelet (10 ³ /μL)	241 ±67	258±61	0,165
Beyaz küre (10 ³ /μL)	7,51±2,38	8,01±3,36	0,366
Trigliserid (mg/dL)	172±107	146±96	0,179
DDL (mg/dL)	102±34	114±44	0,128
Kalsiyum (mg/dL)	9,12(3,42-10,5)	9,0(7,27-9,99)	0,164
Fosfor (mg/dL)	3,28(1,82-8,95)	3,36(2,36-5,68)	0,832
25(OH) D3 (ng/mL)	14,8 (2-70)	20,5(4-75)	0,008
PTH (pg/dL)	55,3(10,2-188,5)	29,8(8,3-104)	<0,001

KYA: Koroner yavaş akım, KNA: Koroner normal akım, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SAÇ: Sol atriyum çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, DDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, 25(OH)D3: 25-hidroksi vitamin D, p<0.05 istatistiksel anlamlı

**Şekil 1:** Normal ve koroner yavaş akımda parathormon seviyeleri

Parathormon düzeyi ile 25 (OH) D3 düzeyi, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), HT ve KYA varlığı arasında ilişki saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2: Sol ön inen, sirkümfleks/sağ koroner arter - TIMI kare sayısının Spearman korelasyon analizi

Değişken	TKS/SÖİ	p	TKS/SX	p	TKS/SKA	p
PTH seviyesi	0,330	<0,001	0,281	0,002	0,267	0,004
25(OH)D3	-0,347	<0,001	-0,073	0,438	-0,096	0,310
Kreatinin	0,045	0,631	0,224	0,017	0,067	0,477
Hematokrit	0,227	0,015	-0,060	0,527	0,062	0,514

TKS: TIMI kare sayısı, SÖİ: Sol ön inen, SX: Sirkümfleks, SKA: Sağ koroner arter, PTH: Parathormo, 25(OH)D3: 25-hidroksivitamin D

Tablo 3: Parathormon için Spearman korelasyon analizi

Değişken	PTH seviyesi	p
sPAB	0,186	0,048
25(OH)D3	-0,235	0,012
HT varlığı	0,195	0,038
KYA varlığı	0,465	<0,001

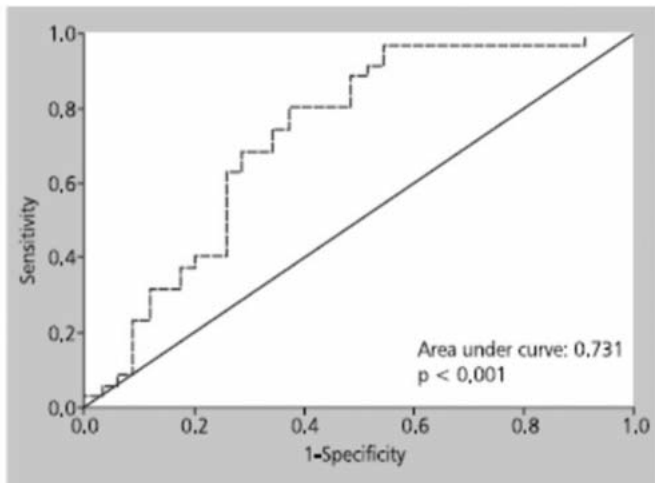
PTH: Parathormon, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, HT: Hipertansiyon, KYA: Koroner yavaş akım, 25(OH)D3: 25-hidroksi vitamin D

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, KYA varlığı ile PTH seviyeleri, 25 (OH) D3 seviyeleri ve sigara içimi arasında anlamlı ilişki saptanırken, çok değişkenli lojistik regresyon analizi, yüksek PTH düzeylerinin, diğer parametrelerden farklı olarak KYA ile anlamlı ve bağımsız bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir (risk oranı: 1.037, %95 GA: 1.018-1.056, p <0,001; Tablo 4). Şekil 2, alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizi 47,94 pg/dL'den yüksek PTH seviyelerinde KYA'nın tahmin edilebileceğini göstermektedir [(p<0,001) (%75 hassasiyet ve %67 özgüllükle, 0,731 eğri altındaki alan %95 GA: 0,582-0,819)].

Tablo 4: Koroner yavaş akım için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	p	RO	(%95 GA)	p	RO	(%95 GA)
İstatiksel anlamlı değişkenler						
PTH	<0,001	1,036	1,017-1,055	<0,001	1,037	1,018-1,056
25(OH)D3	0,021	0,961	0,930-0,994			
Sigara içimi	0,058	0,478	0,223-1,025			
PTH ile korelasyon gösteren değişkenler						
sPAB	0,503	1,009	0,983-1,036			
HT varlığı	0,335	0,687	0,321-1,472			

Tablo 1'de istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler ve koroner yavaş akım ile ilişkili değişkenler tek değişkenli analizde değerlendirilmiştir. RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, PTH: Parathormon, 25(OH)D3: 25-hidroksivitamin D, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, HT: Hipertansiyon

**Şekil 2:** Parathormonun koroner yavaş akım tahminindeki değerlendirme eğrisi

Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla, bu araştırma KYA fenomeni olan bireylerde normal koroner akımı olan bireylere göre anlamlı derecede yüksek PTH düzeyleri olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Artmış serum PTH seviyesinin bağımsız bir KYA göstergesi olduğu bulunmuştur. Parathormon düzeyleri ile TKS ile ölçülen koroner akım arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır.

Koroner yavaş akım, koroner anjiyografide gecikmiş kontrast ajan geçişi ile karakterize anjiyografik durumdur. Önceki çalışmalar KYA'nın kardiyak istenmeyen olay gelişiminde prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir.^{7,28,29}

Koroner yavaş akımın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Endotel disfonksiyonunun KYA gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.³⁰⁻³² Koroner mikrovasküler disfonksiyon,

KYA patofizyolojisinde yer alan bir başka faktördür.³³ Erdoğan ve ark.³⁴ KYA olan hastalarda, koroner mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan koroner akım rezervinin bozulduğunu göstermişlerdir.

Parathormon, 84 amino asitten (1-84 PTH) oluşan ve kalsiyum, fosfat ve kemik döngüsünün homeostazisini düzenleyen bir peptid yapılı hormondur.¹³ Tromso çalışmasında, KAH insidansının serum PTH düzeyi yüksek olan hastalarda (>6,8 pmol/L) normal veya düşük PTH seviyesine sahip hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.³⁵ Grandi ve ark.³⁶'de artmış serum PTH seviyesinin stabil koroner kardiyak durumu olan kişilerde bağımsız prognostik bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada, yüksek PTH seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.³⁷ Bir meta-analizde daha yüksek PTH konsantrasyonları ile artmış KV hastalık olayları riski arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.³⁸ PTH'nin kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve vasküler düz kaslardaki reseptörleri uyarıp, enflamatuvar hücrelerde sitokin salınımını aktive ederek, olumsuz kardiyovasküler olaylar için altta yatan patolojik süreci tetikleyebileceği düşünülmektedir.^{14,18,39,40}

Önceki çalışmalar, yüksek PTH düzeylerinin bozulmuş vasküler fonksiyon, artmış vasküler sertlik, karotis intima-media kalınlığı ve artmış sistolik ve diyastolik basınç ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴¹⁻⁴³ Yüksek PTH düzeylerinin dislipidemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve insülin direnci gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁴⁻⁴⁷ Parathormon yükselmesinin, KAH, HT ve kalp yetmezliği gibi altta yatan nedenin endotelial disfonksiyonu olduğu birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{46,48-52}

Yüksek PTH düzeyleri ile altta yatan endotel disfonksiyonu olan hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren yukarıdaki veriler ışığında, hipotezimizin amacı; KYA ile PTH arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemektir ve yüksek PTH seviyeleri ile KYA arasında bağımsız bir ilişki olduğu sonucuna vardık.

Yüksek PTH seviyesinin, endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olan akış aracılı vazodilatasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵³ Yücel ve ark.⁵⁴, KYA'lı hastalarda elektron mikroskopi incelemelerinde medyal hipertrofi ve miyointimal proliferasyon saptamışlardır.

Koroner yavaş akım olan deneklerde endotel disfonksiyonu ile sonuçlanan bu değişikliklere vasküler ve endotelial hücreler üzerinde reseptörleri olan PTH aracılık ediyor olabilir. Perkovic ve ark.⁵⁵, PTH'nin vasküler düz kas hücrelerinde kollajen üretimini ve yeniden düzenlenmesini sağlayarak prosklerotik bir etki yaptığını göstermişlerdir. Rashid ve ark.⁵⁶ ise PTH'nin aterosklerozu hızlandıran ileri glikasyon son ürünlerinin seviyesini ve IL-6 mRNA seviyesini arttırdığını bulmuşlardır. Başka bir çalışma, PTH'nin, kronik böbrek hastalarında vasküler reseptörler aracılığıyla arteriyoskleroz ve vasküler kalsifikasyondan sorumlu olduğu sonucunu ortaya koymuştur.⁵⁷

Yılmaz ve arkadaşları⁵⁸, glomerüler filtrasyon hızının TIMI kare sayısı ile negatif ilişkisini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde, başka bir çalışmada Sobkowics ve ark.⁵⁹, son dönem böbrek yetersizliği olan kişilerde bozulmuş koroner TIMI akımını saptamışlardır. Bu çalışmalar böbrek yetmezliği olan kişilerde artmış koroner mikrovasküler fonksiyon ile KYA arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Sonuçlarımız ışığında, kronik böbrek hastalığı olan kişilerde gözlenen KYA, bu gibi hastalarda artan PTH seviyesinin vasküler etkileri ile meydana geliyor olabilir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde 25 (OH) D düzeyi ile KYA arasında bir ilişki varken, çok değişkenli analizde 25 (OH) D düzeyi ile KYA'nın bağımsız ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Öz ve ark.'nın²⁵ yaptığı çalışmada ise, düşük 25 (OH) D seviyesi ile KYA arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir.²⁵

Beltrame ve arkadaşları⁵ Avustralya nüfusunda erkek cinsiyet ve sigara içiminin KYA için bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterirken; İran nüfusunda yapılan bir çalışmada ise DM ve HT'nin KYA için bağımsız risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır.⁶⁰

Araştırmamızda KYA ile DM ve HT arasında ilişki bulunmazken, tek değişkenli analizde sigara içiminin KYA ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte söz konusu ilişki çok değişkenli analizde kaybolmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde, daha önce yapılan bazı çalışmalarda da DM, HT ve sigara içiminin KYA için bağımsız risk faktörleri olmadığı sonucuna varılmıştır.^{61,62}

Çalışmanın kısıtlılıkları

Mevcut araştırma, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip kesitsel bir çalışmayı temsil etmektedir. Takip döneminde majör istenmeyen kardiyovasküler olaylarla ilgili veri elde edilmemiştir. Bu nedenle, büyük prospektif araştırmalarda mevcut çalışmanın bulgularını doğrulamak gerekir. Çalışmamızda, KYA tanısı koroner kan akışının doğru ve yeterli bir şekilde değerlendirilmesini engelleyen koroner anjiyografinin görsel değerlendirmesi ile konulmuştur. Ek olarak, koroner kan akışını değerlendirmek için intravasküler ultrason veya kombine basınç ve akış değerlendirmesi yapılmamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, artmış serum parathormon düzeyleri ile KYA fenomeni arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar parathormon seviyesinin KYA tahmini için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. KYA ve parathormon arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmayı amaçlayan gelecekteki çalışmalar, KYA'nın patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Teşekkür: Eleştirel inceleme ve danışmanlık konusunda verdiği destekler için Prof. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz'a, istatistiksel değerlendirme konusunda verdiği destekler için Doç.Dr. Mustafa Adem Tatlısu'ya teşekkür ederiz.

Yazarların çalışmaya katkıları: RK: Fikir, kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. AŞ: Fikir, kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler.

Kaynaklar

1. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circ J.* 2012;76(4):818-20.
2. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding. *Am Heart J.* 1972;84(1):66-71.
3. Mullasari A, Victor SM. Coronary slow flow phenomenon. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-11/Coronaryslow-flow-phenomenon>. Accessed January 20, 2017.
4. Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2011;1(1):37-43
5. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002;97(4):197-202.
6. Tatli E, Yildirim T, Aktöz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *Int J Cardiol.* 2009;131(3):e101-2.
7. Horjeti B, Goda A. Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. *J Electrocardiol.* 2012;45(3):277-9.
8. Sen T. Coronary slow flow phenomenon leads to ST elevation myocardial infarction. *Korean Circ J.* 2013;43(3):196.
9. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol.* 2008;31(8):352-5.
10. Kopetz V, Kennedy J, Heresztyn T, Stafford I, Willoughby SR, Beltrame JF. Endothelial function, oxidative stress and inflammatory studies in chronic coronary slow flow phenomenon patients. *Cardiology.* 2012;121(121):197-203.
11. Çetin M, Kiziltunc E, Elalmış ÖÜ, et al. Predictive value of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(3):307-12.
12. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J.* 2003;44(6):907-19.
13. Juppner H, Brown EM, Kroneberg H. In: Parathyroid hormone. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism; Favus M, Ed.; Lippincott Williams and Wilkins, 4th ed: Philadelphia. 1999;80-7.
14. Monego G, Arena V, Pasquini S, et al. Ischemic injury activates PTHrP and PTH1R expression in human ventricular cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol.* 2009;104:427-34.
15. Potthoff SA, Janus A, Hoch H, et al. PTH-receptors regulate norepinephrine release in human heart and kidney. *Regul Pept.* 2011;171(1-3):35-42.
16. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2054-60.
17. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1214-22.
18. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D, et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multiethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):429-36.
19. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-8.
20. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71.
21. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):387-92.
22. Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):809-16.
23. Caprio M, Mammi C, Rosano GM. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch Med Sci.* 2012;8(1):4-5.
24. Gupta GK, Agrawal T, DelCore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp Mol Pathol.* 2012;93(1):82-90.
25. Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, et al. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. *Coron Artery Dis.* 2013;24(5):392-7.
26. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.
27. Yazici M, Demircan S, Durna K, et al. The role of adrenergic activity in slow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology.* 2007;58(4):393-400.
28. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow-prevalence and clinical correlations. *Circ J.* 2012;76(4):936-42.
29. Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, et al. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J.* 2009;16(5):462-8.
30. Luo C, Liu D, Wu G, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with

- endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122(4):260-8.
31. Signori LU, Quadros AS, Sbruzzi G, et al. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):677-80.
 32. Chen Z, Chen X, Li S, et al. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):114-20.
 33. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation*. 1986;74(5):964-72.
 34. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirim A, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):168-74.
 35. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: The Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):69-74.
 36. Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, et al. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Heart*. 2011;97(15):1215-21.
 37. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J*. 2011;162(2):331-9.e2.
 38. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, et al. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013;165(5):655-64.
 39. Martín-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34(7):1783-9.
 40. Liu L, Chen M, Hankins SR, et al; Drexel Cardiovascular Health Collaborative Education, Research, and Evaluation Group. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):834-9.
 41. Hagström E, Ahlström T, Arnlöv J, et al. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):420-6.
 42. Nuzzo V, Tauchmanová L, Fonderico F, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):453-9.
 43. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, et al. Large artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):96-101.
 44. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):253-60.
 45. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):106-12.
 46. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab*. 1995;21(1-3):77-81.
 47. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, et al. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest*. 1983;13(5):373-7.
 48. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003;27(2):216-22.
 49. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(7):1567-73.
 50. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(11):1186-92.
 51. Meems LM, Brouwers FP, Joosten MM, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, Gansevoort RT, van Gilst WH, van der Harst P, de Boer RA. Plasma calcidiol, calcitriol, and parathyroid hormone and risk of new onset heart failure in a population-based cohort study. *ESC Heart Fail*. 2016;3(3):189-97.
 52. Altay H, Zorlu A, Binici S, et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):252-6.
 53. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens*. 2000;13(7):759-64.
 54. Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, et al. Evaluation of plasma oxidative status in patients with slow coronary flow. *Kardiol Pol*. 2013;71(6):588-94.
 55. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(1):27-33.
 56. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J*

- Physiol Renal Physiol. 2007;292(4):1215-8.
57. London GM. Marchais SJ. Guerin AP. et al. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(6):525-31.
58. Yilmaz MB. Yalta K. Coronary flow slows as renal function worsens. *Clin Cardiol*. 2009;32(5):278-82.
59. Sobkowicz B. Tomaszuk-Kazberuk A. Kralisz P. et al. Coronary blood flow in patients with end-stage renal disease assessed by thrombolysis in myocardial infarction frame count method. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):926-30.
60. Moazenzadeh M. Azimzadeh BS. Zare J. et al. Clinical features and main determinants of coronary slow flow phenomenon in Iranian patients. *Eur J Cardiovasc Med*. 2010;1(2):57-60.
61. Mukhopadhyay S. Kumar M. Yusuf J. Gupta VK. Tyagi S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. *Indian Heart J*. 2018;70(3):405-9.
62. Wang Y. Liu MJ. Yang HM. et al. Association between increased serum alkaline phosphatase and the coronary slow flow phenomenon. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):138.
-