

Biyobelirteçler koroner yavaş akım patogenezi anlamamıza yardımcı olabilir mi? Koroner yavaş akım fenomeninde endokan ve omentin-I

Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon

Dr. Serhat Sığirci,¹ Dr. Remzi Sarıkaya,² Dr. Kudret Keskin,¹ Dr. Süleyman Sezai Yıldız,¹ Dr. Saadet Pilten,³ Dr. Gökhan Çetinkal,¹ Dr. İmran Önür,² Dr. Kadriye Orta Kılıçkesmez¹

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Koroner yavaş akım fenomeninin (KYAF) patofizyolojisi net değildir. Yapılan çalışmalarda, üzerinde en çok durulan iki mekanizma endotel fonksiyon bozukluğu ve subklinik diffüz ateroskleroz olmuştur. Çalışmamızda endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen serum endokan seviyeleri ve ateroskleroz ile ilişkilendirilen serum omentin-I seviyeleri ile KYAF arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntemler: Koroner anjiyogramlarına göre tanı alan 42 KYAF hastası ve normal koroner arterlere sahip 43 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan serumlardan endokan ve omentin-I seviyeleri ölçüldü. KYAF varlığı 'Thrombolysis in Myocardial Infarction' (TIMI) kare sayısı (TFC) metodu ile hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KYAF grubunda serum omentin-I seviyeleri anlamlı şekilde düşük ve endokan seviyeleri anlamlı olarak yüksek izlendi. ROC eğrisi analizinde, endokanın KYAF hastalığına duyarlılığı %66, özgüllüğü %70 (eğri altında kalan alan - AUC: 0.760, %95 GA: 0.65–0.86; p<0.001) iken, omentin-I için bu değerler sırasıyla %66 ve %61 (AUC: 0.630, %95 GA: 0.51–0.75 p=0.049) saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde düşük serum omentin-I seviyeleri (Odds oranı - OR: 3.6, %95 GA: 1.057–12.893, p=0.041, sınır değeri: 4.63 ng/mL) ve yüksek serum endokan seviyeleri (OR: 6.8, %95 GA: 1.849–2.439, p=0.003, sınır değeri: 2.45 ng/mL), KYAF varlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Ortalama TFC'nin endokan seviyesi ile pozitif, omentin-I seviyesi ile negatif bağıntısı olduğu saptandı (sırasıyla, r=0.44, p<0.001 ve r=-0.22, p=0.049).

Sonuç: Bu sonuçlar omentin-I ve endokanın KYAF varlığını ve şiddetini öngördürebilecek biyobelirteçler olduğunu göstermiştir.

ABSTRACT

Objective: The pathophysiology of the slow coronary flow (SCF) phenomenon is still unclear. The two most frequently cited mechanisms of SCF are endothelial dysfunction and subclinical diffuse atherosclerosis. The aim of this study was to investigate the relation of SCF to serum endocan levels which is associated with endothelial dysfunction and to serum omentin-I levels which is associated with atherosclerosis.

Methods: A total of 42 patients with SCF and 43 controls with normal coronary flow based on a coronary angiogram were enrolled. Serum endocan and omentin-I levels were measured and the presence of SCF was determined according to Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count (TFC) calculations.

Results: The omentin-I level was significantly lower and the endocan level was significantly higher in patients with SCF than in the controls. Receiver operating characteristic curve analysis revealed that the sensitivity and specificity of endocan for SCF was 66% and 70%, respectively (area under the curve [AUC]: 0.760, 95% confidence interval [CI]: 0.65–0.86; p<0.001), and the comparable values for omentin were 66% and 61% (AUC: 0.630, 95% CI: 0.51–0.75; p=0.049). Multivariate logistic regression analysis revealed that a high endocan level (odds ratio [OR]: 6.8, 95% CI: 1.849–2.439, cutoff: 2.45 ng/mL; p=0.003) and a low omentin-I level (OR: 3.6, 95% CI: 1.057–12.893, cutoff: 4.63 ng/mL; p=0.041) were independently associated with the presence of SCF. In patients with SCF, the endocan level was positively correlated with the mean TFC, while the omentin-I level was negatively correlated (r=0.44; p<0.001 and r=-0.22; p=0.049, respectively).

Conclusion: These results revealed that endocan and omentin-I might be useful biomarkers for predicting the presence and severity of SCF.

Geliş tarihi: 08.09.2018 Kabul tarihi: 27.12.2018

Yazışma adresi: Dr. Serhat Sığirci, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 373 50 00 e-posta: serhatsigirci@gmail.com

© 2019 Türk Kardiyoloji Derneği



Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF) iyi tanımlanmış fakat nedeni net olarak anlaşılmamış bir klinik tablodur. Koroner anjiyografi (KAG) sırasında saptanabilen KYAF, epikardiyal arterlerde anlamlı darlık olmadan koroner arterlerin başlangıca uzak bölümlerinin geç dolması olarak tanımlanır.^[1] İlk olarak 1972’de, Tambe ve ark.^[2] tarafından bildirilen olgu çalışmasında bir göğüs ağrısı sebebi olarak KYAF’den bahsedilmiştir. KYAF, tanısal anjiyografi yapılan hastalarda %1–7 oranında görülmektedir.^[3] Yapılan çalışmalarda özellikle endotelial fonksiyon bozukluğu ve subklinik diffüz aterosklerozun KYAF gelişim mekanizmasındaki rollerinin üzerinde durulmaktadır.^[4–6] Patofizyolojik mekanizma net olarak ortaya konulmadığından KYAF hastalarında tedavi stratejisi de net değildir.

Endotelial hücre spesifik protein olarak da anılan endokan, endotel hücrelerinden salınan ve serumda ölçülebilen bir pretoglikandır.^[7] Son çalışmalar, endokanın özellikle enflamasyon ile ilişkili süreçlerde bir yapışma molekülü olarak görev alarak endotel fonksiyon bozukluğunda kilit rol oynadığını göstermiştir.^[8,9] Omentin-I, viseral yağ dokunun stromal vasküler hücrelerinden salınan 34 kDa çözünebilir bir lektindir.^[10] Dolaşımdaki omentin-I düzeyinin vücut kitle indeksi (VKİ), leptin seviyeleri, insülin direnci, bel çevresi, homeostaz ile negatif, yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ile pozitif bağlantı olduğu izlenmiştir.^[11] Metabolik koruyucu özelliğinin antienflamatuvar özeliğinden kaynaklandığı düşünülen omentin-I’in koroner arter hastalığı ile yapılan çalışmalarında da negatif bağlantısı olduğu izlenmiştir.^[12,13]

Çalışmamızda, endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen endokan ve ateroskleroz ile ilişkilendirilen omentin-I molekülleri ile KYAF arasındaki ilişkiyi araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Bu kesitsel çalışmada, kararlı angina pectoris ile başvuran ve girişimsel olmayan testler sonucunda yapılan KAG sonucunda koroner yavaş akım fenomeni tespit edilen 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Aynı endikasyonlar ile KAG yapılan ve tamamen normal koroner arterler (NKA) saptanan yaşları benzer 43 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Akut koroner sendrom, bilinen koroner arter hastalığı ve ko-

roner baypas operasyonu öyküsü, sistolik kalp yetersizliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40), kronik veya aktif enfeksiyon, kronik böbrek ve karaciğer, fonksiyon bozukluğu, malignite öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastanemiz yerel etik kurulu çalışma protokolümüzü onayladı (Tarih: 09.01.2018, no: 931) ve katılımcılar yazılı onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi.

Tekrarlayan ölçümlerde kan basıncı $\geq$ 140/90 mm Hg ölçülen veya hali hazırda antihipertansif ilaç kullanımı olanlar hipertansiyon hastası olarak kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerde plazma glikoz düzeyi $\geq$ 126 mg/dL olan veya anti diyabetik ilaç kullanımı olanlar diyabetes mellitus hastası olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi kilo/boy² formülü ile hesaplandı.

Koroner anjiyografi ve TIMI-TFC hesaplanması

Bütün anjiyografiler standart Jutkins tekniği ile femoral arter yolu ile yapıldı. Görüntüler 30 kare/saniye olarak kaydedildi. KYAF varlığı *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) *kare count* (TFC) metodu ile tespit edildi.^[14] TFC, her koroner arter için hastanın kliniğini bilmeyen iki kardiyolog tarafından ayrı ayrı hesaplandı. Öne doğru olarak verilen opak maddenin koroner arter çapının %70’ini doldurduğu kare, ilk kare olarak not edildi. Sol ön inen arter (LAD) için apikal bıyık, sirkumfleks (Cx) arter için en uzaktaki geniş yan dalının uzaktaki çatallaşması, sağ koroner arter (RCA) için ise arka yan dalın ilk dalının doluşu son kare olarak kabul edildi. LAD diğer arterlerden daha uzun oldu için TFC değeri 1.7’ye bölünerek düzeltilmiş TFC hesaplandı. LAD’nin düzeltilmiş TFC’si, Cx ve RCA’nın TFC değerleri toplanıp üçe bölünerek ortalama TFC hesaplandı. LAD için düzeltilmiş TFC 21.1 ± 1.5 kare, Cx için 22.2 ± 4.1 kare, RCA için ise 20.4 ± 3 kare değerleri normal olarak kabul edildi. Normal değerlerin 2 standart sapma üstündeki değerler koroner yavaş akım olarak kabul edildi.

Verilerin toplanması

Anjiyografi sırasında koroner yavaş akım tespit

Kısaltmalar:

AUC	Eğri altında kalan alan
Cx	Sirkumfleks
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
IVUS	Intravasküler ultrason
KAG	Koroner anjiyografi
KYAF	Koroner yavaş akım fenomeni
LAD	Sol ön inen arter
NKA	Normal koroner arterler
ROC	Receiver operating characteristic
TFC	Kare count
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
VKİ	Vücut kitle indeksi

edilen hastalardan ve kontrol grubuna dahil edilecek olan normal koroner arter tespit edilen hastalardan işlemiden 1 saat sonra venöz kan örnekleri alındı. Örnekler alındıktan sonra hemen 3000 g ile santrifüj edildi ve analiz edilene kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serum kolesterol, glikoz, kreatinin düzeyleri standart teknikler ile otomatik biyokimya analizöründe (Hitachi 7600 Automatic Biochemical Analyzer- Hitachi Co., Japan) ölçüldü. Tam kan sayımı için kan örnekleri otomatik hematoloji analizör Sysmex XT-1800i (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, IN) cihazında ölçüldü. Serum endokan seviyeleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Endocan ELISA kit, Eastbiopharm Co., China) ile ölçüldü. Serum omentin-1 seviyeleri de yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip ELISA kiti ile belirlendi (Sunred Biotechnology Co, Shanghai, China).

İstatistiksel analiz

Dağılım modelini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal olarak dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak sunuldu ve normal olmayan şekilde dağılanlar ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunuldu. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t-testi ile normalden uzak dağılıma sahip sürekli sayısal değişkenler açısından farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Kategorik verilerle ilgili olarak 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin herhangi birinde beklenen frekansın 5–25 arasında kalması durumunda süreklilik düzeltmeli ki-kare testi kullanıldı. Ortalama TFC ile serum endokan ve omentin-I düzeylerinin bir bağıntısı olup olmadığını belirlemek için Spearman rank testi kullanıldı. KYAF'nin tahmin edilmesinde, serum endokan ve omentin-I düzeylerinin duyarlılığını, özgüllüğünü ve kesim değerlerini belirlemek için *receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Yavaş koroner akımın prediktörlerini değerlendirmek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.25$ olarak saptanan değişkenler çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Güven aralığı %95 ile istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 22.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 85 hasta çalışmaya dahil edildi (KYAF grup $n=42$ ve NKA grup $n=43$). KYAF grubunun yaş ortancası 60 (62–55) ve %76'sı erkek iken, NKA grubunun yaş ortancası 57 (62–51.5) ve %19'u erkek idi. Klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 1'de, anjiyografik özellikler de Tablo 2'de sunulmuştur. Erkek cinsiyet, VKİ ve hipertansiyon KYAF grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. İki grup kıyaslandığından KYAF grubunda kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve platelet sayısı ise anlamlı olarak düşük izlendi (Tablo 1). KYAF grubunda, NKA grubuna göre serum omentin-I düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, serum endokan seviyeleri de anlamlı şekilde yüksek saptandı (Tablo 1). KYAF grubunda tüm TFC değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi (Tablo 2).

ROC eğrisi analizinde, endokan için eğri altında kalan alan (AUC): 0.760, omentin-I için AUC: 0.630 bulundu (sırasıyla; %95 GA: 0.65–0.86; $p < 0.001$ ve %95 GA: 0.51–0.75 $p=0.049$; Şekil 1). ROC eğrisi ile belirlenen değerler, kappa testi ile doğrulanarak en iyi kesim noktaları değerleri belirlendi. 2.45 ng/mL kesim değeri ile endokan %66 duyarlılık, %70 özgüllük ile KYAF varlığını ön gördürdüğü saptandı. Omentin-I için kesim değeri ise %66 duyarlılık, %61 özgüllük ile 4.63 ng/mL olarak belirlendi. Omentin-I için koroner yavaş akımı göstermede pozitif kestirim değeri 0.61, negatif kestirim değeri ise 0.75 olarak hesaplanmıştır. Endokan için ise pozitif kestirim değeri 0.82, negatif kestirim değeri ise 0.71 olarak hesaplanmıştır. Spearman bağıntı analizinde serum endokan seviyeleri ile ortalama TFC arasında istatistiksel anlamlı pozitif bağıntı ve serum omentin-I seviyeleri ile ortalama TFC değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bağıntı olduğu saptandı (sırasıyla, $r=0.44$, $p < 0.001$ ve $r=-0.22$, $p=0.049$; Şekil 2). Tekli değişkenli analizde $p < 0.25$ saptanan, erkek cinsiyet, VKİ, hipertansiyon, serum omentin-I ve endokan seviyeleri çoklu değişkenli analize dahil edilmiş ve "Backward LR" yöntemi kullanılarak grupları birbirinden ayırt etmede en fazla belirleyici olan etken(ler) tespit edildi. Çok değişkenli regresyon analizinde düşük serum omentin-I seviyeleri (OO: 3.6, %95 GA: 1.057–12.893, $p=0.041$, sınır değeri: 4.63 ng/mL), yüksek serum endokan seviyeleri (OO: 6.8, %95 GA: 1.849–2.439, $p=0.003$, sınır değeri: 2.45 ng/mL), er-

Tablo 1. Çalışma grubunun temel özellikleri

	KYAF (n=42)	NKA (n=43)	p (<0.05)
Yaş (yıl)	60 (62–55)	57 (62–51)	0.164*
Cinsiyet (erkek), n (%)	32 (76)	19 (44.1)	0.005
Vücut kitle indeksi (kg/mm ²)	29 (33–27)	26 (30–24)	0.003*
Diabetes mellitus, n (%)	14 (33.3)	8 (18.6)	0.193
Hipertansiyon, n (%)	24 (57.1)	12 (27.9)	0.012
Sigara, n (%)	17 (40.5)	17 (39.5)	1.000
Omentin-I (ng/mL)	4.30 (5.36–3.03)	4.97 (6.53–4.23)	0.049*
Endokan (ng/mL)	3.7 (5.87–2.09)	2.03 (2.49–1.95)	<0.001 *
Kreatinin (mg/dL)	0.9 (± 0.2)	0.9 (± 0.1)	0.201
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	40 (43–36)	43 (54–38)	0.072*
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	128 (± 27)	126 (± 32)	0.788
Hemoglobin (g/dL)	13.9 (± 1.4)	13.4 (± 1.2)	0.122
Beyaz kan hücresi ($10^3/uL$)	7.5 (± 2)	8.1 (± 1.7)	0.202
Kırmızı hücre dağılım genişliği (%)	13.5 (14.2–12.8)	13.8 (16.1–13.2)	0.033*
Nötrofil (%)	4.0 (3.3–4.5)	4.8 (5.9–4.1)	0.070*
Platelet ($10^3/uL$)	233 (± 61)	272 (± 67)	0.010

*Mann-Whitney U test. Bütün değerler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık veya n şeklinde verilmiştir. KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni. NKA: Normal koroner arterler.

Tablo 2. Herbir koroner arterin TIMI kare sayısının karşılaştırılması

	KYAF (n=42)	NKA (n=43)	p (<0.05)
cLAD	45 (± 13)	22 (± 0.8)	<0.001
Sirkumfleks	44 (± 20)	18 (± 1.1)	<0.001
RCA	47 (± 27)	20 (± 1.1)	<0.001
Ortalama TFC	45 (± 14)	20 (± 0.7)	<0.001

TFC: TIMI kare sayısı; KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni; NKA: Normal koroner arterler; cLAD: Düzeltilmiş sol inen arter; RCA: Sağ koroner arter.

kek cinsiyet ve yüksek VKİ (sırasıyla; OO: 5.0, %95 GA: 1.338–19.230, $p=0.017$ ve OO: 1.3 %95 GA: 1.075–1.655, $p=0.009$) ile birlikte KYAF da bağımsız öngördürücüler olarak saptandı (Tablo 3).

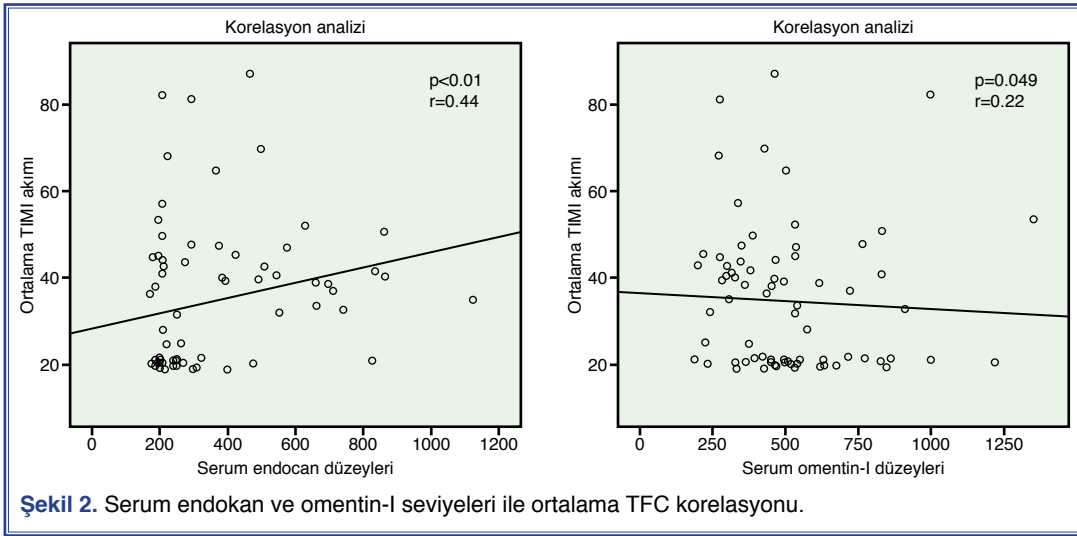
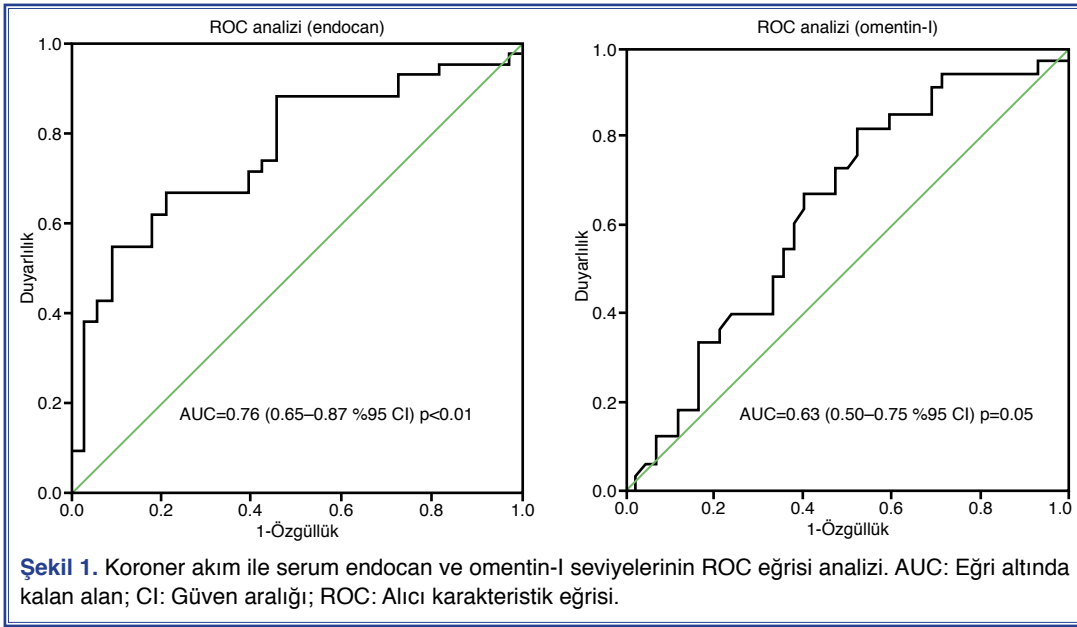
TARTIŞMA

Çalışmamızda, diffüz ateroskleroz ile ilişkilendirilen omentin-I ve endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen endokan seviyeleri koroner yavaş akım fenomeni saptanan hastalarda araştırılmıştır. KYAF hastalarında omentin-I seviyeleri düştükçe,

Tablo 3. Koroner yavaş akım fenomeninin bağımsız öngördürücülerini gösteren tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tekli			Çoklu		
	OR	(%95 CI)	p	OR	(%95 CI)	p
Cinsiyet (erkek)	3.8	1.432–10.302	0.080	5.0	1.338–19.230	0.017
Hipertansiyon	3.5	1.331–9.474	0.011	2.8	0.836–9.523	0.094
Vücut kitle indeksi	1.2	1.053–1.421	0.083	1.3	1.075–1.655	0.009
Endokan*	5.3	1.964–14.487	<0.001	6.8	1.949–2.439	0.003
Omentin-I**	2.6	1.034–6.876	0.042	3.6	1.057–12.893	0.041

OR: Olasılık oranı; CI: Güven aralığı. *Endokan >2.45 ng/mL, **Omentin <4.63 ng/mL.



endokan seviyeleri de arttıkça ortalama TFC'nin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bunun yanında, düşük omentin-I seviyeleri ve yüksek endokan seviyelerinin KYAF için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Omentin-I ve endokana ek olarak erkek cinsiyet ve VKİ'nin artması da KYAF için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Endokan, endotel hücrelerinden salınan endotelial hücre spesifik molekül olarak da bilinen bir proteoglikandır. Diğer proteoglikanlara benzer şekilde endokan, hücrelerarası sinyal verme ve yapışma ile ilişkili çeşitli biyoaktif moleküllere bağlanabilir ve hücre tiplerinin çoğalmasında, farklılaşmasında, göçünü ve yapışmasını düzenler.^[7] Uyarılmış bir endotel hücresin-

den salınan endokan, endotel hücrelerinde lökositlerin yapışmasını sağlayacak bir ortam oluşturur ve bunun da endotel fonksiyon bozukluğu sürecini başlattığı düşünülmektedir.^[15] Yakın zamanda yapılan çalışmada, bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde, yüksek endokan seviyeleri ile KYAF için bağımsız ön gördürücü olduğu saptanmıştır.^[16] Ek olarak endokan seviyeleri arttıkça ortalama TFC'nin de anlamlı olarak yükselmekte olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, KYAF'de bağımsız ön gördürücü olan endokan seviyelerinin, KYAF şiddeti hakkında da yol gösterici olduğunu göstermektedir.

Omentin-I, viseral yağ dokudan salınan adiponektin ailesinden bir glukoproteindir. Viseral yağ

dokunun yanında az da olsa paneth hücreleri, endotel hücreleri ve viseral yağ stromal-vasküler hücrelerinden de sentezlenmektedir.^[10] Omentin-I farklı aterosklerotik süreçlerde antienflamatuvar etkiye sahip koruyucu bir adiponektindir. Periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı yaygınlığı yanında enflamatuvar kemik hastalıkları ve hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında omentin-I seviyesi düşük izlenmiştir.^[12,17-19] Uçgun ve ark.nın^[20] çalışmasında, KYAF hastalarında omentin-I düzeyi düşük bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır fakat bir adiponektin olan visfatin bağımsız ön gördürücü olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya 45 KYAF hastası ile 55 NKA hastası dahil edilmiş, omentin ve visfatin moleküllerinin koroner yavaş akımı ilişkisi araştırılmıştır. KYAF ile omentin ilişkisi yalnız tekli değişkenli regresyon analizinde değerlendirilmiş ve çoklu değişkenli regresyon analizine dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da omentin-I ile yapılan tekli değişkenli regresyon analizinde de anlamlılığa ulaşamamıştır fakat çoklu değişkenli regresyon analizinde serum omentin-I seviyeleri, KYAF hastalarında bağımsız ön gördürücü olarak saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda omentin-I ile koroner yavaş akım ilişkisi ROC eğrisi analizi ve Spearman bağıntı analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi analizi de regresyon analizi sonucunu desteklemiştir. Ek olarak Spearman bağıntı analizinde omentin-I seviyesi düştükçe ortalama TFC anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Omentin-I'in birçok metabolik bozuklukta oynadığı koruyucu rolün KYAF'de de devam ettiği görülmüştür. Omentin-I düzeylerinin düşük olması KYAF'deki enflamatuvar süreç ile ilgili olabileceği gibi, koroner arterlerde daralmaya yol açmayan diffüz ateroskleroz ile de ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda KYAF patogenezi ile ilgili birçok mekanizma üzerinde durulmuş olsa da en çok çalışma endotelial fonksiyon bozukluğu ve subklinik diffüz ateroskleroz üzerine yapılmıştır. Cin ve ark.,^[21] KYAF saptanan hastaları intravasküler ultrason (IVUS) ve fraksiyonel akım rezervi (FFR) kullanarak incelemiştir. KYAF hastalarında, koroner arterlerde lümenini daraltmadan iskemiye yol açan uzunlamasına genişlemiş yoğun kalsifikasyon olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada, KYAF hastalarında prematür koroner arter hastalığını ön gördüren karotis intima media kalınlığının artmış olduğunu gösterilmiştir.^[22] Beltrame ve ark.^[23] KYAF hastalarında endotelial fonksiyon bozukluğunu göstermek için, tekrarlayan

koroner anjiyografi sırasında, koroner sinüs kanülasyonu ve hızlı atriyal uyarı verme, soğuk stimülasyon, asetil kolin infüzyonu sonrasında ayrı ölçümler yapmışlar ve dinlenme anındaki vazomotor tonusu anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bir kalsiyum kanal blokleri olan mibefradil'in KYAF hastalarında ortalama TFC ile birlikte hastaların anginal semptomları da azalttığı görülmüştür ve bu sonuç mibefradil'in endotel fonksiyon bozukluğuna karşı olumlu etkilerinin bir sonucu olarak yorumlanmıştır.^[24] Sezgin ve ark.nın^[6] çalışmasında ise endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan brakial arterde akım aracılı genişleme KYAF hastalarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Yapılan bu çalışmalar KYAF'nin patogenezi anlamamızda yardımcı olmasına rağmen net bir sonuç ortaya koyamamıştır. Hangi mekanizmanın daha önemli rol oynadığını ya da bu mekanizmaların birbiri ile ne kadar ilişkili olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Diffüz ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğunun karşılaştırılması, girişimsel işlemler gerektirdiğinden zordur. Bu yüzden biyobelirteçler ile yapılan çalışmalar patofizyolojik mekanizma hakkında fikir yürütmemize yardımcı olabilir. Çalışmamızda endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozla ilişkili olan endokan ve omentin-I moleküllerinin KYAF'de bağımsız öngördürücüler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, bu hastalarda her iki mekanizmanın da patofizyolojide rol oynadığını da akla getirmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın göreceli olarak az olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise hsCRP, IL-6 gibi aterosklerozda da yükselen enflamasyon belirteçlerinin bakılmamış olmasıdır. Ayrıca subklinik aterosklerozun girişimsel (IVUS vs.) ya da girişimsel olmayan yöntemler ile (karotis intima media ölçümü vs.) bakılmamış olması da bir diğer kısıtlılıktır.

Sonuç olarak, endokan ve omentin-I molekülleri KYAF fenomeninde bağımsız öngördürücü olarak kullanılabilir iki moleküldür. Serum omentin-I düzeyinin azalması, endokan düzeyinin artması koroner yavaş akımın şiddeti ile doğru orantılıdır. Ek olarak koroner yavaş akım fenomeni ile farklı biyobelirteçler ile yapılan çalışmalar patogenezin anlaşılmasında yol gösterici olabilir.

Etik Kurul Onayı: Şişli Hamidiye Etfal Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 09.01.2018, Karar no: 931).

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazar katkıları: Konsept: S.S., R.S.; Tasarım: S.S.1.; Kontrol: İ.Ö., K.O.K.; Materyal: S.S.Y., K.K.; Veri toplama: S.S., S.P., R.S.; Analiz: S.S., G.Ç.; Kaynak toplama: S.S., K.K.; Yazım: S.S., S.S.Y.; Kritik revizyon: S.S., K.O.K.

KAYNAKLAR

1. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronarymicrovascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197–202. [CrossRef]
2. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66–71. [CrossRef]
3. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375–81.
4. Pakdemir H, Çamsarı A, Parmaksız T, Çiçek D, Katırcıbaşı T, Akkuş N, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis: contribution of FFR and IVUS. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:270–8.
5. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012;33:2771–2782b. [CrossRef]
6. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14:155–61. [CrossRef]
7. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271:20458–64. [CrossRef]
8. Aparci M, Isilak Z, Uz O, Yalcin M, Kucuk U. Endocan and endothelial dysfunction. *Angiology* 2015;66:488–9. [CrossRef]
9. Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012;87:172–8. [CrossRef]
10. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005;1732:96–102. [CrossRef]
11. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655–61. [CrossRef]
12. Yörük U, Yaykashlı KO, Özhan H, Memişoğulları R, Karabacak A, Bulur S, et al. Association of omentin Val109Asp polymorphism with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:511–4. [CrossRef]
13. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1552–9. [CrossRef]
14. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–88. [CrossRef]
15. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2014;229:620–30. [CrossRef]
16. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Cetin M, Cicekcioglu H, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:472–7.
17. Onur I, Oz F, Yildiz S, Kuplay H, Yucel C, Sigirci S, et al. A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor for peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2014;33:455–60.
18. Yin J, Hou P, Wu Z, Nie Y. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease. *Med Sci Monit* 2015;21:118–22. [CrossRef]
19. Kocijancic M, Vujicic B, Racki S, Cubranic Z, Zaputovic L, Dvornik S. Serum omentin-1 levels as a possible risk factor of mortality in patients with diabetes on haemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:44–50. [CrossRef]
20. Uçgun T, Başar C, Memişoğulları R, Demirin H, Türker Y, Aslantaş Y. Serum visfatin and omentin levels in slow coronary flow. *Rev Port Cardiol* 2014;33:789–94. [CrossRef]
21. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Çiçek D, Akkus MN, Parmaksız T. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907–19. [CrossRef]
22. Avcı O, Demir I, Ekiz O, Altekin RE, Yalçinkaya S. [Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness]. [Article in Turkish]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:19–23.
23. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146:84–90. [CrossRef]
24. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:57–62. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Adipokin; endotel disfonksiyonu; diffüz ateroskleroz; yavaş akım patofizyolojisi.

Keywords: Adipokine; endothelial dysfunction; diffuse atherosclerosis; slow flow pathophysiology.